

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR

**Contribuição genética para o comportamento:
De eucariotos unicelulares aos humanos modernos**

LUCAS HENRIQUES VISCARDI

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em
Genética e Biologia Molecular da UFRGS como
requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor
em Ciências

ORIENTADOR: PROFA.DRA. MARIA CÁTIRA BORTOLINI

PORTO ALEGRE, MAIO DE 2018

Instituições Financiadoras

A presente tese de Doutorado foi desenvolvida nos seguintes laboratórios:

- I. Laboratório de Genética Humana e Molecular do Departamento de Genética do Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
- II. Instituto Metrópole Digital, Universidade Federal do Rio Grande do Norte
- III. *Department of System Biology, Columbia University*
- IV. *Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät of the Eberhard Karls Universität Tübingen*
- V. O financiamento foi subsidiado por recursos do PPGBM e a bolsa de doutorado concedida pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ).

Organização da Tese

A presente Tese de Doutorado está estruturada pelos seguintes itens:

- I. Na Seção I (Primeira Parte) há uma Introdução geral (Capítulo 1) em evolução humana, considerando a história natural da linhagem dos hominíneos. Além disso, a Seção I apresenta no Capítulo 2 a Justificativa e Objetivos da presente Tese de Doutorado.
- II. O núcleo da Tese, Seção II (Segunda Parte) é formado pelos Capítulos 3 a 6, que apresentam trabalhos já submetidos a publicação ou ainda em construção, obtidos ao longo dos três anos e dois meses de Doutorado.
- III. A Seção III (Terceira Parte) é então constituída por uma conclusão e perspectivas (Capítulo 7), seguidamente acompanhada de uma lista de outras produções científicas que ocorreram ao longo do Doutorado (capítulo *Anexos*).

*“A vida é uma peça de teatro que não
permite ensaios. Por isso, cante, chore,
dance, ria e viva intensamente, antes
que a cortina se feche e a peça termine
sem aplausos.”*

Charles Chaplin

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço imensamente aos cidadãos brasileiros que contribuíram com seus impostos para que fosse possível a manutenção do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico e a UFRGS, que por fim financiou, assim como muitas outras, a elaboração da presente Tese de Doutorado. Sem o apoio de todos os contribuintes, é impossível construir/imaginar um cenário melhor para o futuro Brasileiro e seguir avançando, cada dia mais, rumo à uma nação mais justa e consciente.

Agradeço perante o sentimento mais puro à minha amada mãe, sem o qual nada disso seria possível. Desde o meu nascimento até os dias de hoje sou parte dela e a ela devo tudo. Espero algum dia retribuir todo carinho, conselho e investimento que me fora feito – se possível, com juros. Conjuntamente, agradeço ao meu padrasto por ter sido uma excelente companhia para com minha mãe, e uma influência no meu dia a dia e durante minha formação como pessoa. Com certeza, parte do que sou também muito devo a ele.

Ao meu querido sócio Édio Salton que me ensina cada dia mais os passos para uma gestão de sucesso e de grandes conquistas; sempre acompanhado de muito bom-humor!

Dentro do ambiente profissional acadêmico, agradeço, primeiramente, à minha orientadora, professora Maria Cátira Bortolini, por ter me acompanhado desde dezembro de 2010 até atualmente. Seu apoio e companhia sempre foram inestimáveis ao longo de todo esse caminho, acompanhado sempre de ótimas histórias e conselhos para compartilhar; mesmo nos momentos mais difíceis. Com certeza, um exemplo de amiga, profissional e que poderia ter sido uma excelente política!

Agradeço ao professor Salzano por ser um exemplo de disposição, sapiência e humildade, estando sempre disponível a tudo que lhe seja requerido; com um sorriso no rosto e sempre bem-humorado. A ciência, com certeza, precisa muito de profissionais como o senhor.

Agradeço duas grandes amigas, Vanessa Rodrigues Paixão-Côrtes e Luciana Tovo Rodrigues, que, apesar de distante há muito tempo, nunca vou esquecer por terem me direcionado por muitos anos na carreira de futuro pesquisador, bem como por todo carinho e apoio que me deram nessa trajetória.

Ao professor Thales Freitas por me abrir as portas para trabalhar com golfinhos e primatas, permitindo com que fosse criado um projeto que, com certeza, dará belos frutos. Ainda aos seus alunos Lilian Sanders, Leonardo Leinnitz, Rodrigo Fornel e William Peçanha que sempre foram grandes amigos e me ajudaram muito.

Um carinho especial aos três grandes profissionais e amigos, no qual foram essenciais na minha formação, especialmente durante o doutorado: André Strauss, Carlos Eduardo Guerra Amorim, e Rodrigo Juliani Siqueira Dalmolin. Em todos os sentidos eu lhes sou muito grato e não tenho palavras para retribuir pelas oportunidades que vocês me permitiram. Os artigos aqui escritos e os que estão por vir só foi possível pela paciência e conhecimento que vocês me passaram.

Ao professor Eduardo Ottoni e ao Tiago Falótico que permitiram iniciar uma colaboração que já trouxe resultados excelentes e muito animadores sobre evolução comportamental dos primatas. Espero poder contribuir ao máximo para que possamos dar continuidade a esse projeto sensacional.

Aos meus colegas de laboratório (LEHM), nos quais dividimos angústias e conquistas

ao longo de todos esses anos, talvez alguns mais recentemente: Aline, Álvaro, Bruna, Danae, Pamela, Pedro, Guillermo, Vinícius; e muito especialmente a tríade que me aguentou em momentos muito difíceis mesmo: Rafael, Bibiana e Vanessa (e Michita); o dia sempre foi mais suportável depois de uma conversa com vocês, muito obrigado por tudo!

Ao querido e amado por todos Elmo, sempre disposto a ajudar e tornar as tarefas do burocráticas mais simples.

Ao professor Claiton Henrique Dotto Bau, por me permitir andentrar no ramo da pesquisa da genética e psiquiatria e seu então aluno Diego Rovaris, por auxiliar durante esse momento de aprendizado.

À banca examinadora: Professores Eduardo Tarazona Santos, Eugênio Grevet e Nelson Fagundes por reservar seu precioso tempo e disposição para avaliar a presente Tese de Doutorado.

A minha querida professora Sídia! Muito obrigado pelas conversas, auxílio, carinho e apoio em absolutamente tudo. A senhora sempre vai ser lembrada com muito carinho, mesmo eu não estando no departamento.

Agradeço imensamente aos meus colegas arqueólogos que me permitiram ter inesquecíveis experiências arqueológicas e aprender tanto durante as escavações. Jonas Gregório, José Iriarte e Rafael Corteletti, apesar de há muito não poder participar das escavações, espero que o tempo não tarde de nos encontrarmos novamente!

Agradeço ainda a um outro grupo de arqueólogos, considerados por alguns como a “pior turma de arqueologia”, por dividir as dificuldades em ter um espírito de rebeldia, em busca de uma melhor formação, mais ampla e sem impor limites à pesquisa: Ananinhas (Fragoso e Paula), André, Caio, Eliane, Fátima, Freddy, Jonathan, Klismann, Luciana, Mariane, Mauro, Paulo, Thalís, Vinícius, Virgnínia, e Zadir; e ainda pelas excelentíssimas professoras Maria Farias Gluchy, Marcia Naomi Kuniochi, Vanessa Quintana e Vanderlise Machado Barão, que permitiram a formação desse pelotão de “anarquistas arqueológicos”!

Ao time Guasca Rugby/Horda Bagual que me abriu as portas para voltar ao rugby depois de tantos anos; em especial aos meus amigos Black, Bruno, Cervejeiro, Carneiro, Cris, Israel, King, Paulista, Paulo e Tiagão.

Aos meus amigos de todas as horas Adriano, Ândrio, Flávio, Irving, Flávio, Jusoan, Naej, Renan e Thiago. Vocês fazem muita falta, pois o tempo de infância não volta, a a vida tem nos deixado cada vez mais distantes; mas com certeza isso em nada muda o que eu sinto por vocês.

À Gurizada: Fabrício, Giovanni, Gustavo, Felipe, Lauro, Lucas, Miguel, Thomás e Roberto; ainda somado ao André; que foram/são responsáveis por grandes momentos alcóolicos, muitas vezes in memoráveis, e me apoiaram muito durante momentos de grandes conquistas, perdas e mudanças.

Ao meu médico Nelson Asnis, por ser um grande amigo e ter me auxiliado durante todo esse percurso pedregoso, tendo sido um diferencial de grande importância na minha vida.

E por último, mas nunca menos importante, à minha amada companheira Fernanda Schäfer Hackenhaar, por todo seu carinho, amizade, companheirismo e cumplicidade. Os momentos finais de conclusão da presente Tese devem muito ao seu apoio e amor.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	iv
LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES.....	vii
CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO GERAL	5
Considerações Gerais.....	6
Uma Breve História Evolutiva Dos Hominíneos	8
Produção De Ferramentas	10
Saída Da África II.....	11
A Cultura Neandertal	12
Bases Genéticas Do Comportamento E Habilidades Cognitivas	13
Polimorfismos Compartilhados E Seleção Balanceadora	16
Qual a Dinâmica Evolutiva Que Poderia Sustentar a Hipótese Apresentada Acima? .	18
CAPÍTULO II: JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	20
JUSTIFICATIVA	21
OBJETIVOS.....	22
CAPÍTULO III: Searching For Ancient Balanced Polymorphisms Shared Between Neanderthals And Modern Humans	23
CAPÍTULO IV: Evolutionary Analysis Of The Human Neurotransmitters Network.....	56
CAPÍTULO V: The Molecular Clock Winder: Assessing The Effects Of Life History And Reproductive Biology On Substitution Rates In Primates	64
CAPÍTULO VI: The Evolution Of Tool Making: An Evolutionary Approach From Sapajus Libidinosus	84
CAPÍTULO VII: CONCLUSÃO e PERSPECTIVAS	122
REFERÊNCIAS.....	127
ANEXOS.....	136

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES

AVP – Arginina vasopressina

AVPR1a – Receptor de arginina vasopressina 1a

AVPR1b – Receptor de arginina vasopressina 1b

E.Q – coeficiente de encefalização (*encephalization quotient*)

FPKM – fragmentos por kilobase de transcrito por milhões de leituras mapeadas (*fragments per million reads per kb of transcript*)

GABA – ácido gammaminobutírico

GWAS – Estudo de associação genômica ampla (*genome-wide association study*)

Ile - Isoleucina

Ka – Mil anos antes do presente

Leu - Leucina

Ma – Milhões de anos antes do presente

OXT – Oxitocina

OXTR – Receptor da oxitocina

PIC – Phylogenetic Independent Contrast Analysis

Pro - Prolina

SNP–Polimorfismo de nucleotídeo único ou polimorfismo de nucleotídeo simples (*single nucleotide polymorphism*)

Trans-SNPs – polimorfismos compartilhados

VNTR – Repetição em tandem de número variável (*variable number of tandem repeats*)

RESUMO

A história evolutiva do sistema nervoso e suas implicações para o comportamento humano estão repletas de muitos questionamentos ainda sem respostas, mesmo após os resultados do projeto do genoma humano e a melhoria extraordinária dos métodos de nova geração; tanto para nossa quanto para outras espécies modelos. Sendo assim, a busca por respostas configura-se em um tópico não só instigante, como tremendamente desafiador.

Genes associados aos neurotransmissores são encontrados em uma diversidade de eucariotos sem sistema nervoso central, estimulando a indagação sobre quando o complexo sistema nervoso apresentaria o arquétipo biológico para a sua emergência. Ademais, além da presença de um primitivo sistema nervoso desde a origem dos cnidários, são os hominíneos - primatas bípedes dotados de cérebros grandes - que mostram de maneira mais marcante como os comportamentos criativos, inovadores e aprendidos emergem como armas adaptativas poderosas para enfrentar as adversidades e desafios impostos pelo ambiente natural e social.

Nesta tese procurou-se contribuir com respostas a estas e outras questões. Para isso, buscou-se por sinais de forças evolutivas que estariam atuando no genoma, em particular em genes associados com comportamentos adaptativos; desde a origem dos eucariotos unicelulares até o *Homo sapiens*. Dentre as várias abordagens utilizadas, nós fizemos uso de análises populacionais na busca dos mecanismos evolutivos por trás da manutenção de polimorfismos compartilhados (trans-específicos) por humanos arcaicos e modernos, presentes em genes associados com traços comportamentais complexos, os quais incluem “pensamento criativo” e “comportamento inovador”. Mostramos, por exemplo, que alguns desses polimorfismos estão sendo mantidos por pelo menos 400-275 mil (provavelmente por seleção balanceadora), como aqueles associados às doenças psiquiátricas, e que também fazem parte de um repertório genético que sobrepõem-se ao sistema imunológico. Essa variabilidade pode ter desempenhado um papel tanto sobre a plasticidade imunológica, quanto comportamental; dotando as espécies do gênero *Homo* com uma extraordinária capacidade adaptativa comportamental em diferentes nichos ecológicos e contextos sociais.

Em uma outra abordagem, utilizando 238 genomas de eucariotos, mostramos que uma parte representativa dos ortólogos de genes de neurotransmissores já estava presentes no ancestral comum de todos os eucariotos. Curiosamente, o sistema dopaminérgico foi identificado como o

mais representado na raiz dos eucariotos. Ainda, foi possível observar que desde a origem dos peixes não há inovações de ortologia, quando utilizamos a rede humana como parâmetro, sugerindo que a última rodada de duplicação completa do genoma no ancestral comum dos teleósteos provavelmente impulsionou a evolução da rede de neurotransmissores, ou mesmo foi a grande causa para a evolução da complexidade do sistema nervoso observada nesses organismos.

Nossa ultima abordagem analisa as relações entre as diferentes taxas de mutações dentro da ordem dos primatas e traços de história de vida; como diversidade comportamental, de estratégia reprodutiva, tempo de geração, massa corporal e outros. Diferentemente dos valores observados em chimpanzés (*Pan troglodytes*), que replicaram estimativas anteriores, aqui identificamos que humanos e gorilas não apresentariam taxas de mutações constantes considerando a razão entre cromossomo X/cromossomos autossômicos. Este dado sugere, que, para o estudo da evolução do fenótipo de comportamento sexual, os chimpanzés seriam um bom modelo do putativo ancestral dos grandes macacos. Além disso, é provável que a competição espermática em gorilas e humanos pode ter sido muito mais intensa no passado do que atualmente. Além do mais, comparando os diferentes traços de histórico de vida dos primatas encontramos uma relação inversa entre as taxas de substituição nos cromossomos autossômicos e a razão entre idades de amadurecimento das fêmeas e machos, proporção de tamanho testicular, razão entre tempo de gestação e intervalo de nascimentos, e razão entre tempo de gestação e expectativa média de vida, mesmo quando controlada pelo método de análise filogenética independente de contrastes.

Finalmente, mostramos dados preliminares sobre a variabilidade genética em genes ligados ao comportamento em *Sapajus libidinosus*, uma espécie de macaco do Novo Mundo caracterizada pelo uso inovador de ferramentas e aprendizagem social.

ABSTRACT

The evolutionary history of the nervous system and its implications on human behavior is still full of questions, even in the face of the results from human genome project, and extraordinary new advances in the next generation methods; considering either for humans and other species. Thus, seeking to answer these questions is an exciting and challenging topic to study.

Genes associated with neurotransmitters are found in a diversity of eukaryotes without a central nervous system, stimulating the inquiry into when the complex nervous system would have emerged. Nonetheless, beyond the presence of a primitive nervous system since the origin of cnidarians, the hominins are those which markedly demonstrate how creative, innovative, and learning behaviors make allow them to trespass natural and social challenges.

In this present thesis we sought to contribute to the understanding of these issues. Initially, we searched for signs of evolutionary forces acting on genome, particularly on genes associated with adaptive behaviors; since the origin of unicellular eukaryotes to *Homo sapiens*. Among several used approaches used, we made use of population analyses searching for evolutionary mechanisms behind the maintenance of shared polymorphisms (trans-specific) between archaic and modern humans for genes associated with complex behavioral traits, which include "creative thinking" and "innovative behavior". We were capable to demonstrate that, for example, some of these polymorphisms maintained by at least 400-275 thousand years (probably by balancing selection), such as those associated with psychiatric diseases, are also part of a genetic repertoire that overlaps those observed for immune system. This variability may have played a role in both immunological and behavioral plasticity; endowing species of the genus *Homo* with extraordinary adaptive behavioral capacity in different ecological niches and social contexts.

In another approach, using 238 eukaryotic genomes, we showed that a representative part of neurotransmitter orthologs were already present in the common ancestor of all eukaryotes. Interestingly, the dopaminergic system was identified as the most represented system in the root of eukaryotes. It was also possible to observe that since the origin of fishes there were no orthological innovations when we use the human network as a parameter, suggesting that the last round of whole genome duplication in the common ancestral genome of teleosts probably boosted the evolution of the neurotransmitter network, or even were the cause of its complexity observed in these organisms.

Our final approach analyzes the relationships between different mutation rates within the order of primates and life history traits; such as behavioral diversity, reproductive strategy,

generation time, body mass and others. Differently from the values observed in chimpanzees (*Pan troglodytes*), which replicated previous estimations, we identified that humans and gorillas would not have kept a constant mutation rate considering the X-to-Autosomal ratio. This data suggests that chimpanzees would be a good model for the evolutionary studies of the sexual behavior, as a putative ancestral of the great apes. In addition, it is likely that sperm competition in gorillas and humans may have been much more intense in the past than currently. Moreover, comparing the different traits of primates' life history, we found an antagonistic relationship between autosomal mutation rate and the ratio between females-to-males sexual maturity, proportion of testicular size, ratio between gestation time and interval of births, and the ratio between gestation time and life expectancy, even after controlling by the phylogenetically independent contrast analysis method.

Finally, we show a preliminary data on genetic variability in behavioral genes in the *Sapajus libidinous*, a species of New World monkey characterized by innovative use of tools and social learning.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO GERAL

*“O homem, com suas nobres
qualidades, ainda carrega no
corpo a marca indelével de sua
origem modesta.”*

Charles Darwin.

1. INTRODUÇÃO GERAL

1.1 Considerações Gerais

Em 1871, no livro “*The Descent of Man and Selection in Relation to Sex*” Charles Darwin enfatiza que o sistema nervoso humano, assim como o de qualquer outra estrutura orgânica, faz parte de um processo evoluído (Striedter et al. 2012). Se compararmos o tamanho cerebral da nossa espécie, o *Homo sapiens*, com o dos nossos “parentes primatas mais próximos”, os chimpanzés (*Pan troglodytes*) e bonobos (*Pan paniscus*), verificamos nada menos que um cérebro três vezes maior em humanos. Dito isso, e assumindo a complexidade do *Homo sapiens* quanto à sua capacidade intelectual e habilidades cognitivas, é comum chegar à conclusão de que a chave para entender tais habilidades estaria em seu volumoso cérebro. Entretanto, o volume encefálico, mesmo quando corrigido pelo tamanho do corpo, por si só não justifica nosso comportamento complexo; visto que a organização neuronal e a distribuição dos córtex cerebrais desempenham um papel extremamente relevante (Ponce de León et al. 2016).

Se por um lado é fácil assumir que os humanos modernos possuem destacada capacidade intelectual e cognitiva, por outro a tarefa torna-se extremamente difícil quando analisamos as outras já extintas espécies da linhagem dos hominíneos. Hominíneos podem ser classificados como primatas bípedes pertencentes à linhagem humana, desde o último ancestral comum com os chimpanzés, há cerca de 8 milhões de anos (Ma) (Moorjani et al. 2016a).

Diferentemente da estrutura esquelética, o comportamento não passa por processo de fossilização; porém há um conjunto de dados que podem ser utilizados para inferir quanto a esse fenótipo sobre espécies já extintas. Um desses dados pode ser feito tomando o molde do endocrânio fossilizado, estudando não só seu volume como sua morfologia (Bruner et al. 2003). Outra metodologia é a partir de registros arqueológicos culturais, carregados de símbolos, ou mesmo que desempenhem um papel tecnológico, o que nos fornece possíveis direções quanto aos atributos intelectuais dos nossos ancestrais.

O fim da primeira década do século XXI marca uma revolução para o estudo da temática de evolução humana. Utilizando técnicas de sequenciamento de DNA provindo de restos arqueológicos, foi possível que geneticistas recuperassem o genoma do *Homo neanderthalensis*

(Green et al. 2010; Prüfer et al. 2014; Prüfer et al. 2017) e do espécime de Denisova (Reich et al. 2010; Meyer et al. 2012). A partir de então, foram iniciadas uma série de investigações quanto às diferenças genéticas entre humanos modernos e arcaicos, indo além das comparações morfológicas entre as espécies.

Diante da problemática de compreender o arcabouço molecular envolvido no processo evolutivo do comportamento humano, bem como de suas capacidades cognitivas, a presente Tese de Doutorado utiliza dados moleculares de genômica e populacionais para preencher tais lacunas. Dessa forma, o **Capítulo 3** da presente Tese (Viscardi et al., 2018) apresenta achados que buscam por polimorfismos compartilhados entre populações de humanos arcaicos e modernos disponíveis para compreender a possível contribuição da seleção balanceadora na manutenção da alta variabilidade comportamental dos mesmos. Seguidamente, passamos por uma análise de biologia de sistemas no **Capítulo 4** (Viscardi et al., em preparação) onde o objetivo é compreender a origem do repertório de genes ortólogos associados aos neurotransmissores humanos. O **Capítulo 5** da Tese (Viscardi et al., em preparação), por sua vez, apresenta uma análise a partir do cálculo das taxas mutacionais dentro da ordem dos primatas, relacionando-as com uma série de características fenotípicas de diferentes traços de histórico de vida. O intuito dessa pesquisa é identificar relações que possam elucidar as diferentes estimativas no relógio molecular dos primatas, evidenciando como as estratégias sociais e reprodutivas podem impactar na evolvabilidade das espécies. No **Capítulo 6** apresentamos resultados preliminares sobre a variabilidade de genes associados ao comportamento em duas espécies de macacos do Novo Mundo (mNM): *Sapajus libidinosus* e *Sapajus nigritus*. O estudo visa associar a alta taxa de produção de ferramentas vinculada aos indivíduos *S. libidinosus* que vivem em ambiente de Caatinga, com o padrão da variabilidade em genes candidatos, quando confrontados com indivíduos do grupo controle (*S. nigrii*), que habitam florestas e não produzem artefatos (subtítulo 6.1).

Antes de apresentar os resultados (Capítulos 3-6), no entanto, uma revisão sobre o estado da arte dos tópicos de interesse da presente Tese será apresentada abaixo.

1.2 Uma Breve História Evolutiva Dos Hominíneos

O tamanho absoluto de um cérebro não é uma variável muito adequada para representar a capacidade cognitiva de um indivíduo, ou mesmo para usar de comparação entre espécies. Por exemplo, elefantes e baleias azuis são organismos de cérebros muito grandes, porém não apresentam equivalente complexidade comportamental ao dos humanos modernos, que está acompanhada, dentre outros fatores, de tecnologia sofisticada. Assim, a ciência da paleoantropologia utiliza-se da medida de tamanho cerebral relativo, visto que cérebro e corpo são alometricamente relacionados (Alba 2010). Como exemplo, pode-se destacar a análise comparativa entre o volume cerebral de grandes primatas contemporâneos e dos australopithecíneos - hominíneos habitantes da África há cerca de quatro Ma, com $\sim 400 \text{ cm}^3$ de volume – com o cérebro de tamanho similar ao dos grandes macacos atuais, como os chimpanzés. Contudo, se aplicarmos o coeficiente de encefalização (medida do tamanho do cérebro em relação ao tamanho corporal ou E.Q) as espécies australopithecíneas apresentam um E.Q. médio de 2.5, enquanto os chimpanzés possuem um E.Q. de 2. Diante desses dados, pode-se especular que a expansão cerebral já estava presente, ainda que timidamente, nos *Australopithecus afarensis* (Lewin 2005).

O gênero o qual pertencemos, o *Homo*, surge na África há cerca de 2,5 Ma, com duas espécies que marcam a origem desse ramo: o *H. habilis* e o *H. rudolfensis*, ambas com notável volume cerebral ($\sim 552 \text{ cm}^3$ e $\sim 752 \text{ cm}^3$, respectivamente) se comparado com os australopithecíneos. Apesar de por muitos anos terem sido considerados os primeiros fabricantes de ferramentas, novos achados mostram que as primeiras ferramentas teriam surgido, na verdade, há mais de três milhões de anos (Harmand et al. 2015); o que propõe a possibilidade de sua produção por espécies de volumes cerebrais menores, como os australopithecíneos, algo que comentaremos mais adiante.

Diferentemente dos *Paranthropus*, que foram extintos por volta de 1.2 Ma (Wood e Strait, 2004), o gênero *Homo* colonizou uma parte significativa do globo, sendo hoje representado pela nossa espécie. As primeiras espécies do gênero são conhecidas como habilíneas, representadas pelos já citados *Homo habilis* e *Homo rudolfensis*, ambos com volume de cérebro relativamente maior que dos australopithecíneos. O *Homo erectus*, espécie identificada no século XIX por Eugène Dubois a partir de achados na ilha de Java, na Indonésia, foi o primeiro hominíneo a ter deixado a África, por volta de 1,8 Ma. Porém, devido ao fato de existir fósseis relativamente diferenciados em

diferentes continentes, alguns pesquisadores preferem adotar taxonomias distintas para identificá-los, antes de uma única: *H. ergaster* (encontrado majoritariamente no leste da África), *H. erectus* (África, Ásia e Oceania) e *H. heidelbergensis* (Europa). Seus volumes cerebrais médios são de ~850 cm³, ~1000 cm³ e ~1198 cm³, respectivamente (Lewin, R.2005). Existem ainda outros espécimes com tamanhos cerebrais similares classificados dentro do ramo *H. erectus* (Etler 2000; Schwartz 2004). Sendo assim, alguns especialistas consideram esses espécimes como pertencentes às espécies biológicas separadas (*Homo erectus sensu stricto*), enquanto outros os veem como membros de uma única espécie (*Homo erectus sensu lato*), assumindo, neste último caso, grande variabilidade morfológica dentro da espécie (Schwartz 2004; Baab 2008; Lordkipanidze et al. 2013). Independentemente de discussões taxonômicas a respeito dos primeiros hominíneos que saíram da África, este evento, conhecido como Saída da África I (*Out of Africa I*) marcou a história de nosso gênero, como veremos abaixo.

Colonizar grande parte mundo exigiu resolver uma gama de problemas adaptativos (Cela-Conde e Ayala, 2007). Desse modo, o sucesso do evento Saída da África I provavelmente não teria ocorrido sem o apoio de um aparato tecnológico adequado. Além de possuir um volume cerebral maior ao dos seus ancestrais, o *H. erectus* foi protagonista em transportar as ferramentas produzidas por longas distâncias, além de terem sido identificadas, pela primeira vez nos registros arqueológicos, lanças longas de madeira, sugerindo que eram caçadores (Thieme, 1997; Plummer, 2004; Haidle e Pawlik, 2010), algo inovador comparado aos carniceiros habilíneos. Ainda, outros fatores também devem ter contribuído para uma migração e colonização bem-sucedida, tal como o uso eventual ou sistemático do fogo (Goren-Inbar et al. 2004; Mourre et al. 2010; Berna et al. 2012; Rhodes et al. 2016).

Interessantemente, talvez uma das primeiras evidências de comportamento complexo quanto ao gênero *Homo* encontrada no registro arqueológico se refira ao sítio de Dmanisi, na região do Cáucaso (Georgia). Em 2004, no sítio comentado, a equipe de Lordkipanidze recuperou um crânio e um mandíbula (espécimes D3444 e D3900, respectivamente) de um *Homo erectus* datados de aproximadamente 1,7 milhões de anos de um indivíduo que sobrevivera por pelo menos dois anos, unicamente através do comportamento cooperativo do seu grupo. A evidência está em que o espécime não apresentava nenhum dente para se alimentar, sendo necessário a pré-mastigação por algum outro integrante do grupo (Lordkipanidze et al. 2005).

1.3 Produção De Ferramentas

Uma das características utilizada no passado para definir o gênero *Homo* foi a sua capacidade de produzir ferramentas. As ferramentas mais antigas conhecidas até 2015 datavam de aproximadamente 2.6 milhões de anos, coletados em Gona, na região do Hadar (Etiópia) (Harmand et al. 2015). Curiosamente, estas ferramentas não foram encontradas em contexto de nenhuma espécie do gênero *Homo*, porém pertenciam ao mesmo nível estratigráfico que uma variedade de espécies hominíneas, como o *Australopithecus garhi*, *Australopithecus africanus*, *Australopithecus sediba*, *Paranthropus aethiopicus*, *Paranthropus boisei*, *Paranthropus robustus*, *Homo habilis* e *Homo rudolfensis*. Estas duas últimas espécies citadas, chamadas de habilíneas, por serem dotadas de grande volume cerebral em comparação com os australopithecíneos, acabaram por ser apontadas como as prováveis fabricantes desta primeira indústria lítica. Atualmente, muitos são os debates sobre a possibilidade de alguns australopithecíneos serem os primeiros fabricantes de tais ferramentas (Whiten et al. 2009). Em 2013, artefatos líticos datando de 3.3 milhões de anos atrás, foram encontrados no Quênia, contextualizando as ferramentas com o *A. afarensis* (McPherron et al. 2010; Harmand et al. 2015). Tais descobertas expandem horizontes sugerindo que a base biológica para a produção de ferramentas já estivesse presente antes mesmos do gênero *Homo*. Esta sugestão, apesar de chamar atenção em um primeiro instante, é perfeitamente plausível visto que tanto macacos prego (*Sapajus libidinosus*; Haslam et al. 2016; Proffitt et al. 2016), quanto os chimpanzés (Pruetz e Bertolani, 2007; Sanz e Morgan, 2009) produzem ferramentas com relativa frequência. Curiosamente, os machos adultos da espécie *Sapajus libidinosus* têm grande tolerância com a aproximação dos jovens infantes. Estes jovens escolhem os adultos mais habilidosos como “tutores” para que, por observação, possam aprender as técnicas para produzir e utilizar ferramentas (Ottoni, de Resende e Izar, 2005; Ottoni, Dogo e Izar, 2005; Ottoni e Izar, 2008).

Esses achados em associação com o *A. afarensis*, contribuem para a construção de um quadro lógico da compreensão da capacidade cognitiva de nossos ancestrais. É de conhecimento geral, que há produções de ferramentas e acúmulo de tecnologia por outros primatas, como chimpanzés e macacos prego (Haslam et al. 2016; Proffitt et al. 2016; Falótico et al. 2017). Ainda, simulações computacionais demonstram que para os primeiros estágios do acúmulo de cultura não haveria a necessidade do aumento das capacidades cognitivas (Pradhan et al. 2012). Entretanto, as ferramentas provavelmente contribuíram para o desenvolvimento cognitivo, visto que a própria inovação é indiretamente proveniente do processo de acumulação. Dessa forma, os chimpanzés

mostram que portariam todos os recursos biológicos necessários para produção de ferramentas relativamente simples (Pradhan et al. 2012). Buscando uma filogenia ainda mais distante com nossa espécie, os próprios macacos prego de algumas populações (do gênero *Cebus* e *Sapajus*) utilizam ferramentas para cavar à procura de tubérculos ou mesmo para alcançar pequenas presas em tocas, como aranhas e pequenos roedores. Além disso, usam esses artefatos para atrair parceiros sexuais (Falótico et al. 2017) atirando nos mesmos, possivelmente como forma de chamar a atenção para si. Tal conhecimento abre o debate para as possibilidades do uso das ferramentas muito anterior a alimentação baseada em carne no gênero *Homo*, proposta pela busca do tutano como recurso através da quebra de ossos longos, apresentado anteriormente.

1.4 Saída Da África II

A espécie *Homo sapiens* surge na África há aproximadamente 200-150 mil anos (Ka). A partir de seu continente de origem, os humanos modernos empreenderam uma notável epopeia migratória, que teve como resultado a colonização de todos os continentes, com exceção da Antártida, ainda em épocas pré-Neolíticas. Tal evento é conhecido como Saída da África II (*Out of Africa II*), em uma analogia à primeira emigração africana do *H. erectus* (Saída da África I) (Stewart e Stringer, 2012) como já visto em item anterior da presente Tese. Conquanto, diferente da primeira saída da África, as rotas de migração, bem como os territórios, já estavam ocupadas por outros hominíneos, tais como o Neandertal (*Homo neanderthalensis*) na Europa/Ásia, e outras variantes morfológicas de *H. erectus*, ou mesmo espécies descendentes destes, na Oceania (Stewart e Stringer, 2012).

H. neanderthalensis e *H. sapiens* coabitaram a Europa e parte de Ásia por um período de aproximadamente 20 mil anos (Mellars, 2004; Wang, Farina e Li, 2012). A longa sobreposição temporal e geográfica dessas duas espécies tem permitido especulações sobre as consequências desse provável contato. Miscigenação entre as duas espécies, aculturação e extinção das espécies não-*sapiens* seriam alguns dos ocorridos sugeridos. Alguns estudos paleontológicos e arqueológicos, por exemplo, sustentam contínuos eventos de substituição das espécies arcaicas pela moderna (Swisher et al. 1996), enquanto outras sustentam a hipótese de miscigenação (Zilhão e Trinkaus, 2001; 2002). A paleogenética, por sua vez, vem dando força à hipótese de miscigenação

após a primeira publicação do genoma rascunho do Neanderthal (Green *et al.* 2010) e, posteriormente, seu genoma de alta cobertura (Prüfer *et al.* 2014); embora o tema esteja longe de ser um consenso (Conдеми, Mounier, Giunti, Lari, Caramelli *et al.* 2013). Na região da Sibéria, teria vivido outro hominíneo arcaico considerado uma espécie irmã dos Neandertais. Representado por um molar e uma falange, o espécime de Denisova teve seu genoma sequenciado há seis anos (Reich, *et al.* 2010; Meyer, *et al.* 2012). Sinais de mestiçagem com humanos modernos também foram encontrados a partir do conhecimento desse primeiro genoma. Curiosamente, esse sinal é especificamente marcante quando populações melanésias modernas de Papua Nova Guiné e das ilhas Bougainville são consideradas.

Os últimos refúgios Neandertais na Europa datam por volta de 20 Ka na península Ibérica (Mellars, 2004; Stewart e Stringer, 2012; Wood, *et al.* 2012). Várias hipóteses são propostas para explicar sua extinção, mas as mais comuns são aquelas que justificam a extinção pela inferioridade cognitiva dos Neandertais e de outras espécies arcaicas, quando comparada com a dos humanos modernos. O argumento baseia-se em uma suposta baixa sofisticação de suas ferramentas e especulações quanto a complexidade de suas estruturas sociais (Henshilwood, e Marean, 2003; Mellars, 2004). Considerando essas hipóteses, a defasagem nas habilidades cognitivas teria sido determinante para a extinção dos hominíneos arcaicos que coexistiram com os humanos modernos.

Vale ressaltar, no entanto, que o volume cerebral médio do Neandertal (1512 cm³) é o maior já descrito para um hominíneo, incluindo o *Homo sapiens* (~1355 cm³). Este fato instigante juntamente com outros que veremos no item a seguir, fazem parte de um conjunto de evidências que questionam a suposta defasagem cognitiva de nossos parentes extintos.

1.4.1 A Cultura Neandertal

A fabricação e o uso de ferramentas constituem-se em peças-chaves para inferências sobre a cultura nas espécies de primatas, incluindo nos hominíneos (de Waal, 1999). No entanto, as inúmeras definições de cultura normalmente abrangem um espectro muito maior de elementos. Em 1871 o antropólogo britânico Edward B Tylor, considerado o pai do conceito moderno de cultura, define: “cultura é todo o complexo que inclui o conhecimento, as crenças, a arte, a moral, o direito, os costumes e quaisquer outros hábitos e capacidades adquiridos pelo homem enquanto membro de

uma sociedade” (Dalgalarrodo, 2011). Desse modo, a ausência de ferramentas não implica, necessariamente, ausência de cultura, pois existem vários meios de manifestação cultural verbal ou material carregado de significados abstratos e simbólicos que não deixam qualquer tipo de registro (Lewin, 2005), tais como os cantos e danças. Cultura, assim, vem sempre acompanhada de comportamentos sociais e individuais complexos.

Durante o Paleolítico Médio (300-40 Ka), a tecnologia lítica dos Neandertais, conhecida como Musteriense, é marcada pela chamada técnica de *Levallois*, basicamente voltada para produção de lascas em massa, a partir de um núcleo, que são posteriormente melhor trabalhadas. Tal técnica se mantém presente no registro arqueológico até 36 Ka (Bar-Yosef, 2002). Todavia, ainda no Paleolítico Médio, há indícios de que há mais de 200 Ka os Neandertais usavam uma forma complexa de produzir suas ferramentas: queimavam casca de bétula para sintetizar uma espécie de cola e assim produzir ferramentas compostas, demonstrando uma diversidade tecnológica. Curiosamente, uma técnica semelhante é observada muito mais recentemente no registro arqueológico associado ao *H. sapiens* (Roebroeks, e Villa, 2010).

No início do Paleolítico Superior (40-10 Ka), há 36 Ka, surge uma nova indústria representada por lâminas finas, lascas e artefatos feitos de ossos, galhada de cervídeos e marfim, conhecida como *Chatelperronense*. Há um grande debate sobre a originalidade do Neandertal quanto a esta indústria, pois uma tecnologia similar é também encontrada em humanos modernos. Assim, para alguns, a produção de tais artefatos seria resultado do contato e troca cultural com o *H. sapiens* (Zilhão e Trinkaus, 2001; Mellars, 2004; Lewin, 2005).

1.5 Bases Genéticas Do Comportamento e Habilidades Cognitivas

O inglês Francis Galton já reconhecia em 1869 que habilidades cognitivas e comportamentais poderiam ser herdadas (Vallender, 2011). Atualmente, estudos com humanos mostram que tais características, como processamento sensorial, reconhecimento de si, emoções, motivação, aprendizagem, memória, atenção, busca de novidade, função executiva e tolerância com outros indivíduos apresentam alguma base biológica herdável (Vallender, 2011; Vissers et al., 2015; Gilissen et al., 2014; Johnson et al., 2016). Destarte, através do uso da genética e da biologia molecular é possível buscar quais variações genéticas entre e dentro das espécies seriam responsáveis, pelo menos em parte, por esses fenótipos. Igualmente, é sabido que forças evolutivas,

tal como a seleção natural (direcional e/ou balanceadora), atuam sobre os fenótipos, selecionando indivíduos portadores de determinados comportamentos adaptativos, de acordo com as demandas ambientais e ecológicas.

Neurônios são as unidades básicas do sistema nervoso, sendo eles os principais responsáveis pela condução do impulso nervoso através de reações físico-químicas nas sinapses. O termo sinapse tem origem na década de 30 do século XX, cunhado por Charles Sherrington, que a definiu como um local de contato entre dois neurônios. Assim, transmissão sináptica pode ser definida como a passagem de informação entre neurônios, podendo ser elétricas ou químicas. Curiosamente, vertebrados apresentam um número relativamente maior de sinapses químicas do que elétricas quando comparados com invertebrados, algo que é associado com sua maior capacidade de processamento de informações e que, conseqüentemente, permitiu maior complexidade funcional ao sistema nervoso (Lent, 2010). Dentre os genes mais comumente estudados pela genética para compreender a origem do fenótipo comportamental estão os genes codificadores de neuromoduladores, como a vasopressina (AVP) e oxitocina (OXT), genes condificantes para neurotransmissores (e.g. Glutamato e Dopamina), e genes envolvidos na expressão dos seus receptores (Bailey et al. 2007; Vargas-Pinilla et al. 2015; Pare et al. 2016).

Durante o processo de especiação, a espécie derivada e seu ancestral comum podem acabar por compartilhar muitos genes em comum. Genes que são, assim, herdados verticalmente de uma espécie para outra são chamados de ortólogos, enquanto genes que têm em sua origem um evento de duplicação gênica são conhecidos como parálogos (Koonin 2005).

Como exemplo, podem ser citados os neuro-hormônios parálogos OXT e AVP, associados com diversos traços comportamentais complexos, além de possuírem importantes papéis fisiológicos. Em mamíferos placentários, o neuro-hormônio AVP difere do OXT basicamente por mudanças nas posições 3 e 8 (Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly e Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly, respectivamente) (Stoop, 2012; Koehbach *et al.*, 2013); estando separados por uma região intergênica de aproximadamente 10kb, com sua orientação transcricional oposta. Dentre as suas funções conhecidas, esses nona-peptídeos atuam no controle de estresse, agressividade, formação de pares sexuais, cuidado parental, além de outros comportamentos complexos, como veremos mais adiante na presente Tese. Fisiologicamente, OXT atua também na contração uterina e ejeção do leite, enquanto AVP tem papel na homeostase da água (French, 2016). OXT e AVP exercem suas funções através da interação com seus receptores (OXTR; AVP1a, AVP1b e AVPR2, respectivamente). Sendo assim, o estudo do sistema OXT-AVP, como um todo, pode nos auxiliar a

elucidar as bases genéticas que dotam certos animais de comportamentos sociais (ver como exemplo estudos de nosso grupo de pesquisa, Vargas-Pinilla et al., 2015 e Parreiras-e-Silva et al., 2017).

Obviamente, também há outros genes que influenciam direta ou indiretamente os fenótipos comportamentais (Sekar et al. 2016). Genes envolvidos no desenvolvimento do cérebro e transmissão sináptica também são importantes, visto que muitas mutações deletérias têm sido descritas na nossa espécie (Vernes et al., 2007; Sholtis e Noonan, 2010). A título de exemplo, já foram identificados sinais de seleção natural nos genes codificadores dos receptores da serotonina (*HTR2A*) e dopamina (*DRD2* e *DRD4*), bem como no transportador da serotonina *SLC6A4* (*5-HTT*) (Staes et al., 2014, 2016; Taub e Page, 2016). A sequência promotora do gene *SLC6A4*, que apresenta repetições em tandem de número variável (VNTR), possui duas regiões polimórficas conhecidas como PL1 e PL2. Enquanto a região variável PL1 é exclusiva dos grandes macacos (e.g. orangotangos, gorilas, chimpanzés e humanos), a região PL2 é encontrada somente em macacos do Velho Mundo (Dobson e Brent, 2013). Vale destacar que estudos anteriores encontraram repetições em tandem PL2 em um estudo com duas espécies de macacos do Novo Mundo, mas sem identificar a variabilidade dentro das mesmas (Pascale et al., 2012), o que não significa a ausência dessa variabilidade em outras espécies de macacos do Novo Mundo. Variantes nestas regiões têm sido associadas com dominância social e ansiedade em *Macaca fascicularis* (Miller-Butterworth et al., 2008). Como esses polimorfismos estão sendo mantidos por milhares de anos, alguns autores sugerem a possível ação de seleção balanceadora (Dobson e Brent, 2013; Shattuck et al., 2014).

Em humanos e cetáceos, o gene codificador do receptor D4 da dopamina (*DRD4*) também é conhecido por apresentar variação no número de VNTRs no exon 3, a qual já foi associada com o fenótipo de “busca por novidades” (Larsen et al. 2005; Mogensen et al. 2006; Tovo-Rodrigues et al. 2010). Em humanos, alelo de sete repetições já foi associado com o fenótipo descrito acima. Além disso, sinal de seleção positiva há pelo menos 50 mil anos foi identificado, sugerindo a importância do alelo (bem como do fenótipo a ele associado) no processo migratório durante a saída da África II (Ding et al. 2002). Trabalhando com caçadores-coletores da América do Sul, Tovo-Rodrigues e colaboradores (2010) identificaram uma frequência maior do alelo de 7 repetições, indicando que o rápido aumento da sua frequência em ameríndios, poderia estar relacionado às necessidades de rápidas respostas às dinâmicas mudanças de ambiente e escassez de recursos.

Variantes na região promotora do gene do receptor de AVP do tipo 1A (*AVPR1a*) foram também associadas com os fenótipos do comportamento tanto em humanos quanto em chimpanzés,

como o já mencionado “busca de novidades”, além de “resposta à recompensa”, “prevenção de danos” e “comportamentos de dominância” (Donaldson e Young, 2008, 2013; Latzman et al., 2014). Outras pesquisas também indicaram que em humanos a variação neste gene também está associada ao Espectro Autista (Procyshyn, et al., 2017), o que denota a importância do gene em funções conectivas relacionadas a interação social.

Como comentado anteriormente, existem várias hipóteses para explicar a extinção dos Neandertais, mas normalmente elas se apoiam em uma suposta inferioridade intelectual dos mesmos em comparação ao *H. sapiens*. Assim, muitos dos achados que apontam complexidade cultural dos Neandertais são referidas como erros metodológicos ou aculturação, como no caso citado da indústria *Chatelperronense* (Henshilwood, e Marean, 2003; Lewin, 2005; Mellars, 2004). No entanto, novos achados na arqueologia apontam para uma maior semelhança entre as espécies. Sítios arqueológicos com instigantes pinturas rupestres, com datações do período Neandertal, põem em dúvida a capacidade exclusiva do *H. sapiens* de fazer este tipo de arte (Zilhão, et al., 2010; Pike, et al., 2012). Dados genéticos, por sua vez, indicam situação que favorece uma similaridade entre nossa espécie e os Neandertais/Denisovianos. Por exemplo, os Neandertais teriam as mesmas mutações no gene *FOXP2* encontradas nos humanos modernos. Tais mutações, ausentes nos chimpanzés e nos outros grandes macacos, foram associadas à capacidade da linguagem articulada (Krause, et al., 2007). Nosso grupo de pesquisa demonstrou que um grande número de alelos derivados, incluindo em genes da cognição, do neurodesenvolvimento e da neurotransmissão, anteriormente conhecidos apenas em *Homo sapiens*, na verdade já estavam presentes nas espécies arcaicas (Paixão-Côrtes, et al 2012; 2013). Assim, esses achados indicam a manutenção desta heterogeneidade há no mínimo 800 Ka, indicando polimorfismos presentes em ambas as espécies. Conjuntamente, estes achados permitem sugerir que o repertório genético para o comportamento complexo do *H. sapiens* possa ter emergido muito antes do que se imaginava e, possivelmente, estaria presente em outras espécies do gênero. A presente tese tem como uma de suas pretensões explorar esta hipótese. Para isso, algumas outras definições e considerações se fazem necessárias, como veremos nos itens a seguir.

1.5.1 Polimorfismos Compartilhados e Seleção Balaceadora

Polimorfismos compartilhados (ou trans-específicos) podem ser identificados quando a espécie A possui 2 alelos (A1 e A2) em um *locus* e a espécie B também possui, em um *locus*

homólogo, os 2 alelos (B1 e B2). Excluindo o surgimento concomitante de variantes em linhagens distintas (evolução paralela), os polimorfismos compartilhados nas espécies derivadas pressupõem um estado polimórfico na espécie ancestral. Estima-se que a perda dos polimorfismos neutros compartilhados entre duas espécies derivadas com tamanhos efetivos médios de 10 mil indivíduos se dê aproximadamente em 340 mil anos, ou 17 mil gerações, considerando gerações de 20 anos. Ainda, é esperado que 1% dos polimorfismos neutros compartilhados sejam mantidos além de 53 mil gerações (Clark, 1997). Entretanto, esse período de tempo pode cair na medida em que o tamanho efetivo das espécies derivadas é menor que 10 mil indivíduos. Outrossim, o modelo só se aplica se os alelos em questão forem seletivamente neutros. Simulações de computador mostram que alelos codominantes, sob a ação da seleção natural, podem ser mantidos por 10 milhões de anos, ou mais, em diferentes espécies relacionadas filogeneticamente. Este parece ser o caso dos alelos do sistema MHC compartilhados entre primatas e roedores (Takahata e Nei 1990). Neste caso clássico envolvendo *loci* do sistema imunológico, os polimorfismos compartilhados envolvem genes cuja função justificaria uma pressão seletiva forte para manter uma alta diversidade no conjunto de alelos/*locus*, tornando o sistema bastante plástico, ao longo de muito tempo. O mecanismo mais comumente associado à manutenção de polimorfismos não neutros compartilhados entre diferentes espécies é a seleção balanceadora, que atua basicamente através da vantagem adaptativa do heterozigoto (alelos codominantes) e da seleção dependente-de-frequência, quando a vantagem adaptativa desaparece na medida em que a frequência de um fenótipo ultrapassa um dado limiar.

Hoje há poucas dúvidas que existe uma base genética para traços complexos. Redes de genes fundamentam o processamento sensorial, das emoções e motivações, além do desenvolvimento neuronal e da plasticidade. Todos esses elementos são essenciais para a geração de comportamentos, sendo que estes programas genéticos variam entre e dentro das espécies, dando origem à uma diversidade comportamental (Bendesky e Bargmann, 2011). Mais que isso, tal diversidade pode estar sendo mantida principalmente por seleção balanceadora se diferentes traços são favorecidos em situações ambientais distintas, onde as pressões seletivas se alteram constantemente (Wolf, et al., 2007; Boon, Réale e Boutin, 2007; Pruitt e Riechert, 2010; Bendesky e Bargmann, 2011). Por exemplo, em um ambiente rico em recursos alimentícios uma alta atividade exploratória é menos vantajosa que uma baixa atividade, pois esta última conserva mais energia (Boon, Réale e Boutin, 2007).

Outros exemplos podem ser citados dentro do grupo dos primatas, como polimorfismos compartilhados entre espécies de primatas do Novo mundo (Atelidae, Pitheciidae e Cebidae) no gene da L-M opsina (Hiwatashi, et al., 2010), relacionado com a visão di/tricromática. Não existe uma clara vantagem em ser tricromático, pois há casos em que ser dicromático é uma vantagem em populações de macacos e símios (detectar insetos que vivem na superfície, ou objetos camuflados pela cor), bem como há casos em que não há diferença entre ser dicromático ou tricromático.

Podemos sugerir que ao identificar sítios sobre seleção balanceadora em grupos humanos, seus valores devem ultrapassar a ancestralidade comum estimada para as populações humanas, visto que o *locus* está mantendo a diversidade desde antes da separação entre as populações. No entanto, um cuidado ainda é necessário na interpretação dos dados diante de que *loci* autossomais têm sua datação em humanos na amplitude de 300-1900 Kya, e o nível de polimorfismo médio em humanos está na ordem de 8×10^{-4} por par de bases (Kreitman e Di Rienzo, 2004).

1.5.1.1 Qual a Dinâmica Evolutiva Que Poderia Sustentar a Hipótese Apresentada Acima?

A seleção natural é conhecida por selecionar traços adaptativos no indivíduo, devido ao seu melhor desempenho quando comparada aos outros membros da mesma população. Com o tempo, alelos dos genes que contribuem para o devido traço irão aumentar em frequência, podendo ocorrer sua fixação (Fijarczyk e Babik, 2015). Entretanto, olhando para uma perspectiva de grupo, é amplamente aceito que a seleção pode operar sobre níveis múltiplos (seleção em multi-nível), algumas vezes apresentando uma covariância significativa entre o traço e o valor adaptativo sobre o nível social do grupo. Essa forma de seleção pode é conhecida por “seleção de grupo” (Gardner, 2015).

Seleção balanceadora pode ser observada ao nível de grupo em exemplos onde o indivíduo coloca sua própria vida em risco para a sobrevivência do grupo (Shettleworth, 2010). Ainda, alguns polimorfismos podem ser interpretados como deletérios a nível individual, porém serem uma vantagem em nível de grupo. Alguns exemplos são conhecidos em humanos e normalmente associados a eventos de migração, alta defesa devido ao comportamento agressivo e etc. O gene *AVPR1B*, é um exemplo de uma complexa seleção balanceadora, associada com

depressão e transtornos de temperamento, sobre a população Africana e Europeia, visto que um dos alelos é fixado em asiáticos (Cagliani, et al., 2009). Genes que influenciam estes traços de personalidade normalmente são associados com doenças psiquiátricas, como de forma bem recorrente ocorre com a esquizofrenia e a já citada depressão. Este conjunto de genes podem ser referidos como “genes do comportamento”.

Considerando toda a trajetória evolutiva dos hominíneos - vista resumidamente nos itens anteriores, e de um provável tamanho efetivo pequeno devido à competição entre as várias espécies e contínuos *bottlenecks* (Huff, et al. 2010) - é possível especular que a seleção natural do tipo balanceadora tenha tido um papel importante na manutenção dos polimorfismos trans-específicos dos sistemas genéticos conectados com habilidades de comportamentos complexos, que tiveram na plasticidade a ferramenta fundamental para o sucesso adaptativo do grupo ao longo do tempo.

CAPÍTULO II

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

*“Nunca tenha certeza de nada, por que
a sabedoria começa com a dívida”*

Sigmund Freud

2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICATIVA

Pode-se dizer que o estudo da evolução humana é uma busca para compreender o que faz com que sejamos hoje uma das espécies mais bem-sucedidas do planeta, junto às bactérias e alguns outros organismos. Grande parte desse sucesso foi garantido pela nossa inteligência e capacidade comportamental complexa. A análise dos genomas de espécies do gênero *Homo* extintas nos ajuda a compreender se nossas capacidades cognitivas são únicas ou se já estavam presentes em outros hominíneos que dividiam o planeta conosco até, pelo menos, 18 mil anos atrás. Dessa forma, compreender as causas evolutivas de certos comportamentos faz com que possamos identificar a origem de traços que hoje estão ligados a problemas de saúde que acometem humanos modernos, mas que em no passado eram, quiçá, vantajosos. Entretanto, vale lembrar da multifatorialidade do fenótipo comportamental, a qual faz com que o uso de um ou poucos genes não seja suficiente para compreender o fenótipo como um todo; fazendo jus à aplicação de tecnologias computacionais de biologia de sistemas e análise de múltiplos genomas com abordagens populacionais, além da profundidade temporal que caracteriza os estudos evolutivos.

Trabalhos recentes têm encontrado sinais significantes associados com transtornos psiquiátricos em genes com ações muito basais, como ao transporte de íons de cálcio (Heyes et al. 2015). Não obstante, há o avanço sobre os conhecimentos do repertório de genes reguladores/moduladores do comportamento, verificando-se uma epistasia com genes associados com o sistema imune (Sekar et al. 2016; Sanders et al. 2017). Uma abordagem evolutiva pode ajudar a identificar o porquê de ambos repertórios gênicos estarem conectados com fenótipos comportamentais, bem como podem ajudar a elucidar se tais sinais são biologicamente significantes ou um artefato matemático.

Além disso, abordagens que levam em consideração outras espécies de primatas e animais de modo geral podem trazer luz sobre a emergência de genes homólogos e parálogos de interesse no estudo, bem como sobre seus papéis na emergência de fenótipos exclusivos ou compartilhados entre grupos taxonômicos.

2.2 OBJETIVOS

- I. Buscar polimorfismos compartilhados entre populações de humanos arcaicos e modernos para compreender a possível contribuição da seleção balanceadora na manutenção da variabilidade em traços de comportamento (**Capítulo 3**).
- II. Analisar a origem do repertório associado aos ortólogos em eucariotos de cinco principais sistemas neurotransmissores humanos (GABAérgico, colinérgico, serotoninérgico, dopaminérgico e glutamatérgico), bem como sua plasticidade, abundância e diversidade (**Capítulo 4**).
- III. Inferir a associação entre a taxa de substituição variável em primatas e seus diferentes traços históricos de vida, sexo-específico ou não, para avaliar se os mesmos impactam sobre as inferências do relógio molecular (**Capítulo 5**).
- IV. Caracterizar a diversidade genética de genes relacionados com comportamento social em espécies de *Sapajus libidinosus* e *Sapajus nigritus* com o intuito de contribuir na busca das bases genéticas para a emergencia de comportamentos inovadores com relevância adaptativa (**Capítulo 6**).

CAPÍTULO III

Artigo publicado: *SEARCHING FOR ANCIENT BALANCED
POLYMORPHISMS SHARED BETWEEN NEANDERTHALS AND
MODERN HUMANS*

Viscardi LH, Paixão-Côrtes VR, Comas D, Salzano FM, Rovaris D, Bau
CD, Amorim CEG, Bortolini MC.

Revista: *Genetics and Molecular Biology*

*“Insanidade é continuar fazendo sempre a mesma
coisa e esperar resultados diferentes”*

Albert Einstein

CAPÍTULO 7

CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

*“Não há fatos eternos, como não há
verdades absolutas”*

Friedrich Nietzsche

Estudar a natureza do comportamento animal é uma tarefa desafiadora, vista sua enorme complexidade. Assim, abordagens multi e interdisciplinar muitas vezes são requeridas e indispensáveis para que o conhecimento sobre o tema avance. Com base nisso, foi desenvolvida a presente Tese. Discussões específicas mais compactas sobre os achados estão presentes no artigo e nos manuscritos já apresentados, de modo que neste seguinte item buscou-se discorrer sobre os achados de um modo mais amplo e integrativo. Não obstante, alguma sobreposição e repetição com o que já fora dito e comentado é inevitável.

Ao longo da presente Tese foi possível demonstrar que humanos modernos e arcaicos carregam uma quantidade relevante polimorfismos compartilhados revelando a possível contribuição da seleção balanceadora na manutenção dos mesmos (**Capítulo 3**). Não obstante, apesar da dinâmica do trabalho ter-se voltado para os genes envolvidos diretamente no comportamento e desenvolvimento cerebral, os achados mais instigantes foram encontrados nos genes associados ao sistema imune, sistema onde a seleção balanceadora tem deixado marcas bem conhecidas, e que tem sido recentemente associado com traços comportamentais complexos (Sekar et al., 2016; Sanders et al., 2017).

No **Capítulo 4** achados sobre genes ortólogos de cinco dos principais sistemas neurotransmissores humanos (GABAérgico, colinérgico, serotoninérgico, dopaminérgico e glutamatérgico), bem como sua abundância em eucariotos foram descritos. Vale destacar que os estudos de interação de redes podem diferir entre redes metabólicas, as quais compõem diferentes classes de moléculas como enzimas, substratos e cofatores, e aquelas envolvendo somente interações proteína-proteína. Uma das variações de interação de redes é a interação gênica, onde cada nó é um gene e as arestas representam a interação entre seus produtos proteicos (Harrington et al., 2008). Quanto mais conectado um nó proteico é, mais importante ele se apresenta para o funcionamento celular normal e mais provavelmente a sua falta acarretará na letalidade do organismo (Liu et al., 2006). Se determinado gene apresenta uma grande importância, ele está submetido à seleção purificadora, sendo possível uma nova especificação somente após sua duplicação, onde o segundo acumulará mutações mais facilmente. Genes com maior número de conexões, provavelmente são aqueles mais antigos, apresentando, dessa forma, maior grau de nó na análise de rede. Especificamente, neurotransmissores têm sua via de sinalização bem anotada, o que nos permite estudar as perdas e ganhos de interações consequentes de modificações na sequência de aminoácidos.

Devido à história evolutiva compartilhada entre os genes ortólogos, é esperado que uma gama destes, mesmo que em organismos diferentes, seja normalmente associada à funções semelhantes (Chen e Jeong, 2000). No entanto, essa associação torna-se controversa no momento que o tempo de divergência entre as espécies e mutações acumuladas nos genes ortólogos influenciam sua similaridade funcional (Studer e Robinson-Rechavi, 2009). Assim, qualquer associação entre genes envolvidos com neurotransmissão em humanos, não apresenta, necessariamente, uma associação genótipo/fenótipo direta quando seu ortólogo é identificado em outros organismos. Desse modo, através da utilização dos recursos promovidos pela Biologia de Sistemas, foi possível delinear um cenário sobre o processo evolutivo que deu origem às rotas de interação de genes envolvidos na sinalização de neurotransmissores hoje reconhecidos e identificados no *Homo sapiens* (**Capítulo 4**).

Neste trabalho, corroboramos estudos anteriores que sugerem a origem do sistema nervoso seria encontrada no ramo dos Cnidários, - grupo que surgiu, provavelmente, há 580 milhões de anos - onde há um pico no surgimento de genes neuro-exclusivos, especialmente codificadores para receptores de neurotransmissores. Também identificamos que genes neuro-exclusivos são encontrados em regiões mais periféricas da rede, provavelmente por terem sido incorporados mais tardiamente à rede e com funcionalidades mais específicas.

A rede dos cinco sistemas de neurotransmissores, praticamente completa na origem dos Cnidários, atinge seu *plateau* na origem dos peixes há cerca de 530 Ma, sendo basicamente mantida ao longo dos vertebrados. Curiosamente, esse *plateau* se destaca por marcar um grande evento caracterizado por aumento na abundância dos genes, ou seja, eles estariam presentes em um grande grupo de organismos, de diferentes grupos taxonômicos, demonstrando o sucesso adaptativo deste repertório de famílias de ortólogos.

É importante ressaltar que são conhecidos três eventos de duplicação de todo o genoma ao longo da evolução dos vertebrados, onde os dois primeiros ocorreram, provavelmente, no ancestral comum a todos os vertebrados (Dehal e Boore, 2005), e a uma terceira no ramo dos peixes teleósteos há cerca de 350 Ma (Opazo et al., 2013; Pasquier et al., 2016). Devido a esse último evento ter sido observado em peixes, a interpretação de nossos dados pode levantar indagações quanto ao aumento da abundância observada nos vertebrados, ou seja, se esta estaria relacionada diretamente ao evento de duplicação e não ao sucesso adaptativo do conjunto dos genes do comportamento. Em consequente, é de grande valia ser ressaltado que independentemente de tal evento, foi observado um sutil aumento na abundância relativa nos vertebrados em comparação aos seus ancestrais e que este *plateau* é mantido em primatas. Dessa forma, o arcabouço biológico que

permitiu o desenvolvimento de fenótipos comportamentais complexos em humanos já estava presente nos ancestrais comuns a peixes e humanos, e as novidades comportamentais posteriores seriam oriundas de mudanças pontuais, mas com um provável efeito adaptativo relevante.

Inferir a associação entre a taxa de substituição variável em primatas e seus diferentes traços históricos de vida é o trabalho que compõe o **Capítulo 5**. Nele, demonstramos que, de acordo com a razão entre as taxas de substituição calculadas para o cromossomo sexual X e os autossômicos, observamos menores valores X/A para humanos e gorilas quando comparados com estudos anteriores (Presgraves e Yi, 2009; Amster e Sella, 2016). Esse valor sugere que a competição espermática em gorilas e humanos pode ter sido muito mais intensa no passado do que atualmente. Ou seja, machos humanos e gorilas competiam mais com outros machos pela cópula com as fêmeas, ou mesmo para efetivamente fecundá-la, o que acarretaria em uma seleção sobre uma produção de esperma mais intensa (Presgraves e Yi, 2009), ou mesmo sobre o encurtamento no tempo de geração dos machos para uma reprodução mais rápida e por um tempo mais prolongado (Moorjani et al., 2016b). Não obstante, diferentemente do que observamos nos chimpanzés atuais e que foi replicado em nosso trabalho e estimado em trabalhos anteriores, humanos e gorilas não mantêm suas taxas X/A constantes, sugerindo que para o estudo da evolução do fenótipo de comportamento sexual os chimpanzés seriam um bom modelo do ancestral putativo da linhagem dos grandes macacos, incluindo os *Homo*.

Ainda, comparando os diferentes traços de histórico de vida dos primatas nós encontramos uma correlação negativa entre as taxas de substituição nos cromossomos autossômicos e a razão entre idades de amadurecimento entre fêmeas e machos ($p = 0.0293$); e em outros três traços de história de vida, mesmo quando controlada pelo método de análise filogenética independente de contraste (PIC, *Phylogenetic Independent Contrast Analysis*).

Quando comparamos as taxas de substituições dos cromossomos sexuais Y e X, e os autossômicos observamos um padrão claro de maior acúmulo de mutações nos cromossomos Y, seguido pelos autossômicos e, então, pelo cromossomo X. Isso ocorre devido à uma maior produção de espermatozóides (em maior quantidade e de forma constante) quando comparados aos óvulos (por volta da 16^a a 20^a semana de gestação, o feto feminino possui o número máximo de óvulos que terá durante a sua vida), o que leva a maiores chances de erros de replicação durante a espermatogenese do que oogenese, algo já bem conhecido e bastante reportado na literatura.

Já no **Capítulo 6** descrevemos de maneira preliminar a variabilidade intra e interespecífica encontrada em genes relacionados ao comportamento social, e o potencial dessas

como parte do repertório genético por trás da emergência de fenótipos comportamentais adaptativos (uso de ferramentas) em *Sapajus libidinosus*. Finalizamos parafraseando um dizer da psicologia da *Gestal*: “o todo é maior que a soma de suas partes”. Apesar das críticas à teoria citada, a frase advém do incontestável fato de que só se pode pretender compreender o comportamento animal, incluindo humano, através de um conjunto amplo e robusto de informações oriundas da observação acurada e da rigorosa análise científica. Na presente Tese desenvolvemos abordagens que nos ajudaram a compreensão da evolução de comportamentos adaptativos complexos, incluindo pensamento criativo, presentes no gênero *Homo* em um período de, há pelo menos, ~500Kya. Além disso, investigamos as diferenças e semelhanças em sistemas genéticos neurotransmissores, considerando profundidade de tempo evolutivo, visando compreender aspectos únicos do nosso comportamento. Ainda, identificamos que traços comportamentais no que tange às estratégias reprodutivas dentro da ordem dos primatas acabam por impactar sobre as taxas de substituição nucleotídicas identificadas no genoma das espécies desse clado. Por conseguinte, os trabalhos expostos se complementam, pois apresentam tanto abordagem micro quanto macroevolutivas, contribuindo desse modo, em uníssimo, para revelar as bases genéticas por trás de comportamentos adaptativos e como tais comportamentos podem, em um ciclo natural vigoroso, influenciar a evolvabilidade das espécies.

Como perspectivas futuras podemos dizer que devido a majoritária característica de processamento e análise de dados da presente Tese de Doutorado, não foi possível desenvolver ensaios experimentais para, por exemplo, verificar o impacto dos polimorfismos compartilhados entre humanos e neandertais sobre o fenótipo comportamental. Outrossim, nos demais estudos aqui apresentados, abordagens adicionais *in silico* e também *in vitro* e/ou *in vivo* podem ser idealizadas, de modo que podemos vislumbrar novos e instigantes resultados a partir daqueles aqui relatados.

8. REFERÊNCIAS

- Alba DM (2010) Cognitive inferences in fossil apes (Primates, Hominoidea): Does encephalization reflect intelligence? *J Anthropol Sci* 88:11–48.
- Amster G and Sella G (2016) Life history effects on the molecular clock of autosomes and sex chromosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113:1588–1593.
- Baab KL (2008) The taxonomic implications of cranial shape variation in *Homo erectus*. *J Hum Evol* 54:827–847.
- Bailey JN, Breidenthal SE, Jorgensen MJ, McCracken JT and Fairbanks L a (2007) The association of DRD4 and novelty seeking is found in a nonhuman primate model. *Psychiatr Genet* 17:23–27.
- Bar-Yosef O (2002) The upper paleolithic revolution. *Annu. Ver. Anthropol.* 31:363–393.
- Bendesky A and Bargmann CI (2011) Genetic contributions to behavioural diversity at the gene-environment interface. *Nat Rev Genet* 12:809–820.
- Berna F, Goldberg P, Horwitz LK, Brink J, Holt S, Bamford M and Chazan M (2012) PNAS Plus: Microstratigraphic evidence of in situ fire in the Acheulean strata of Wonderwerk Cave, Northern Cape province, South Africa. *Proc Natl Acad Sci* 109:E1215–E1220.
- Boon AK, Réale D and Boutin S (2007) The interaction between personality, offspring fitness and food abundance in North American red squirrels. *Ecol Lett* 10:1094–1104.
- Bruner E, Manzi G and Arsuaga JL (2003) Encephalization and allometric trajectories in the genus *Homo*: evidence from the Neandertal and modern lineages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:15335–15340.
- Cagliani R, Fumagalli M, Pozzoli U, Riva S, Cereda M, Comi GP, Pattini L, Bresolin N and Sironi M (2009) A complex selection signature at the human AVPR1B gene. *BMC Evol Biol* 9:123.
- Cela-Conde CJ e Ayala FJ (2007) *Human Evolution: Trails from the Past*. Oxford, Oxford University Press, 437 p.
- Charlesworth D (2006) Balancing selection and its effects on sequences in nearby genome regions. *PLoS Genet* 2:e64.
- Chen R and Jeong SS (2000) Functional prediction: identification of protein orthologs and paralogs. *Protein Sci* 9:2344–53.

Clark AG (1997) Neutral behavior of shared polymorphism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:7730-7734.

Dalgalarrondo P (2005) *Evolução do Cérebro: sistema nervoso, psicologia e psicopatologia sob a perspectiva evolucionista*. Artmed, Porto Alegre. 462 p.

de Resende BD, Ottoni EB and Fragaszy DM (2008) Ontogeny of manipulative behavior and nut-cracking in young tufted capuchin monkeys (*Cebus apella*): a perception-action perspective. *Dev Sci* 11:828–840.

De Waal FBM (1999) Cultural primatology comes of age. *Nature* 399:635-636.

Dehal P and Boore JL (2005) Two rounds of whole genome duplication in the ancestral vertebrate. *PLoS Biol.*

Ding Y-C, Chi H-C, Grady DL, Morishima A, Kidd JR, Kidd KK, Flodman P, Spence MA, Schuck S, Swanson JM et al. (2002) Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:309–314.

Dobson SD and Brent LJN (2013a) On the evolution of the serotonin transporter linked polymorphic region (5-HTTLPR) in primates. *Front Hum Neurosci* 7:588.

Donaldson ZR and Young LJ (2008) Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science* 322:900–904.

Donaldson ZR and Young LJ (2013) The Relative Contribution of Proximal 5' Flanking Sequence and Microsatellite Variation on Brain Vasopressin 1a Receptor (*Avpr1a*) Gene Expression and Behavior. *PLOS Genet* 9:e1003729.

Etler D a (2000) *Homo erectus in East Asia : Human Ancestor or Evolutionary Dead-End? Box 1 : Pleistocene hominid phylogenies : multilinear and recent out of Africa theories*. *Changes* 4:37–50.

Falótico T, Siqueira JO and Ottoni EB (2017) Digging up food: excavation stone tool use by wild capuchin monkeys. *Sci Rep* 7:6278.

Fijarczyk A and Babik W (2015) Detecting balancing selection in genomes: Limits and prospects. *Mol Ecol* 24:3529-3545.

French JA, Taylor JH, Mustoe AC and Cavanaugh J (2016) Neuropeptide diversity and the regulation of social behavior in New World primates. *Front Neuroendocrinol* 42:18-39.

Gardner A (2015) The genetical theory of multilevel selection. *J Evol Biol* 28:305-319.

Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, van de Vorst M, van Bom BWM, Willemsen MH, Kwint M, Janssen IM, Hoischen A, Schenck A, et al. (2014) Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature* 511:344-347.

Goren-Inbar N, Alpers N, Kislev ME, Simchoni O, Melamed Y, Ben-Nun A and Werker E (2004) Evidence of hominin control of fire at Gesher Benot Ya'aqov, Israel. *Science* 304:725–727.

Green RE, Krause J, Briggs AW, Maricic T, Stenzel U, Kircher M, Patterson N, Li H, Zhai W, Fritz MH-Y et al. (2010) A draft sequence of the Neandertal genome. *Science* 328:710–722.

Haidle MN and Pawlik AF (2010) The earliest settlement of Germany: Is there anything out there? *Quat Int* 223–224:143–153.

Harmand S, Lewis JE, Feibel CS, Lepre CJ, Prat S, Lenoble A, Boës X, Quinn RL, Brenet M, Arroyo A et al. (2015) 3.3-million-year-old stone tools from Lomekwi 3, West Turkana, Kenya. *Nature* 521:310–315.

Harrington ED, Jensen LJ and Bork P (2008) Predicting biological networks from genomic data. *FEBS Lett* 582:1251–1258.

Haslam M, Luncz L V., Staff RA, Bradshaw F, Ottoni EB and Falótico T (2016) Pre-Columbian monkey tools. *Curr Biol* 26:R521–R522. doi: 10.1016/j.cub.2016.05.046

Henshilwood, C., & Marean, C. (2003). The Origin of Modern Human Behavior: Critique of the Models and Their Test Implications. *Curr Anthropol*, 44(5), 627-651. doi:10.1086/377665

Heyes S, Pratt WS, Rees E, Dahimene S, Ferron L, Owen MJ and Dolphin AC (2015) Genetic disruption of voltage - gated calcium channels in psychiatric and neurological disorders. *Prog Neurobiol*.

Hiwatashi T, Okabe Y, Tsutsui T, Hiramatsu C, Melin AD, Oota H, Schaffner CM, Aureli F, Fedigan LM, Innan H, e Kawamura (2010) Na explicit signature of balancing selection for color-vision variation in New World monkeys. *Mol Biol Evol* 27(2):453-464.

Kreitman M, Di Rienzo A (2004) Balancing claims for balancing selection. *Trends Genet* 20(7):300-304.

Johnson MR, Shkura K, Langley SR, Delahaye-Duriez A, Srivastava P, Hill WD, Rackham OJL, Davies G, Harris SE, Moreno-Moral A, et al. (2016) Systems genetics identifies a convergent gene network for cognition and neurodevelopmental disease. *Nat Neurosci* 19:223-32.

Krause J, Lalueza-Fox C, Orlando L, Enard W, Green RE, Burbano HA, et al. The derived FOXP2 variant of modern humans was shared with Neandertals. *Curr Biol*. 2007; 17(21):1908–1912.

Koehbach J, O'Brien M, Muttenthaler M, Miazzo M, Akcan M, Elliott AG, Daly NL, Harvey PJ, Arrowsmith S, Gunasekera S, Smith TJ, Wray S, Göransson U, Dawson PE, Craik DJ, Freissmuth M, Gruber CW. (2013) *Proc Natl Acad Sci USA* 110(52):21183-21188.

Larsen SA, Mogensen L, Dietz R, Baagøe HJ, Andersen M, Werge T and Rasmussen HB (2005) Identification and characterization of tandem repeats in exon III of dopamine receptor D4 (DRD4) genes from different mammalian species. *DNA Cell Biol* 24:795–804. doi: 10.1089/dna.2005.24.795

Latzman RD, Hopkins WD, Keebaugh AC and Young LJ (2014) Personality in chimpanzees (*Pan troglodytes*): Exploring the hierarchical structure and associations with the vasopressin V1A receptor gene. *PLoS One* 9:e95741. doi: 10.1371/journal.pone.0095741

Lent R (2010) *Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência*. 2a edição. Atheneu, Rio de Janeiro, 786 p.

Lewin R (2005) *Human Evolution*. 5 a edição. Blackwell Publishing, Oxford, 277 p.

Liu J, Perumal NB, Oldfield CJ, Su EW, Uversky VN and Dunker a. K (2006) Intrinsic disorder in transcription factors. *Biochemistry* 45:6873–6888. doi: 10.1021/bi0602718

Lordkipanidze D, de León MS, Margvelashvili A, Rak Y, Rightmire GP, Vekua A and Zollikofer CPE (2013) A Complete Skull from Dmanisi, Georgia, and the Evolutionary Biology of Early Homo. *Science* (80-) 342:326–331.

Lordkipanidze D, Vekua A, Ferring R, Rightmire GP, Agusti J, Kiladze G, Mouskhelishvili A, Nioradze M, Ponce de León MS, Tappen M et al. (2005) Anthropology: the earliest toothless hominin skull. *Nature* 434:717–718.

McPherron SP, Alemseged Z, Marean CW, Wynn JG, Reed D, Geraads D, Bobe R and Béarat HA (2010) Evidence for stone-tool-assisted consumption of animal tissues before 3.39 million years ago at Dikika, Ethiopia. *Nature* 466:857–860.

Meyer M, Kircher M, Gansauge M-T, Li H, Racimo F, Mallick S, Schraiber JG, Jay F, Prufer K, de Filippo C et al. (2012) A High-Coverage Genome Sequence from an Archaic Denisovan Individual. *Science* (80-) 338:222–226.

Mellars P (2004) Neanderthals and the modern human colonization of Europe. *Nature* 432(7016): 461-465.

Miller-Butterworth CM, Kaplan JR, Shaffer J, Devlin B, Manuck SB and Ferrell RE (2008) Sequence variation in the primate dopamine transporter gene and its relationship to social dominance. *Mol Biol Evol* 25:18–28.

Mogensen L, Kinze CC, Werge T and Rasmussen HB (2006) Identification and characterization of a tandem repeat in exon III of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene in cetaceans. *J Hered* 97:279–284.

Moorjani P, Amorim CEG, Arndt PF and Przeworski M (2016a) Variation in the molecular clock of primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113:10607–10612.

Moorjani P, Gao Z and Przeworski M (2016b) Human Germline Mutation and the Erratic Evolutionary Clock. *PLOS Biol* 14:e2000744.

Mourre V, Villa P and Henshilwood CS (2010) Early use of pressure flaking on lithic artifacts at Blombos Cave, South Africa. *Science* 330:659–662.

Opazo JC, Butts GT, Nery MF, Storz JF and Hoffmann FG (2013) Whole-Genome Duplication and the Functional Diversification of Teleost Fish Hemoglobins. *Mol Biol Evol* 30:140–153.

Otoni EB, de Resende BD and Izar P (2005) Watching the best nutcrackers: what capuchin monkeys (*Cebus apella*) know about others' tool-using skills. *Anim Cogn* 8:215–219.

Otoni, E. B., Dogo, B., e Izar, P. (2005). Watching the best nutcrackers: what capuchin monkeys (*Cebus apella*) know about others's tool-using skills. *Anim Cogn* 24: 215-219.

Otoni EB e Izar P (2008) Capuchin monkey tool use: Overview and implications. *Evol Anthropol* 17:171–178. doi: 10.1002/evan.20185

Paixão-Côrtes VR, Viscardi LH, Salzano FM, Hünemeier T, Bortolini MC (2012) *Homo sapiens*, *Homo neanderthalensis* and the Denisova specimen: new insights on their evolutionary histories using whole-genome comparisons. *Genet Mol Biol*. 2012. 35. pp. 904-911.

Paixão-Côrtes VR, Viscardi LH, Salzano FM, Cátira Bortolini M and Hünemeier T (2013) The cognitive ability of extinct hominins: Bringing down the hierarchy using genomic evidences. *Am J Hum Biol* 25:702-705.

Pare P, Paixao-Cortes VR, Tovo-Rodrigues L, Vargas-Pinilla P, Viscardi LH, Salzano FM, Henkes LE and Bortolini MC (2016) Oxytocin and arginine vasopressin receptor evolution: implications for adaptive novelties in placental mammals. *Genet Mol Biol* 39:646–657.

Parreiras-e-Silva LT, Vargas-Pinilla P, Duarte DA, Longo D, Espinoza Pardo GV, Dülör Finkler A, Paixão-Côrtes VR, Paré P, Rovaris DL, Oliveira EB et al. (2017) Functional New World monkey oxytocin forms elicit an altered signaling profile and promotes parental care in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 114(34):9044-9049.

Pascale E, Lucarelli M, Passarelli F, Laviola G (2012) Monomorphic region of serotonin transporter promoter gene in New World Monkeys. *Am J Prim* 74(11):1028-1034.

Pasquier J, Cabau C, Nguyen T, Jouanno E, Severac D, Braasch I, Journot L, Pontarotti P, Klopp C, Postlethwait JH et al. (2016) Gene evolution and gene expression after whole genome duplication in fish: the PhyloFish database. *BMC Genomics* 17:368.

Pike AWG, Hoffmann DL, Garcia-Diez M, Pettitt PB, Alcolea J, De Balbin R, Gonzalez-Sainz C, de las Heras C, Lasheras JA, Montes R, et al. (2012) U-series dating of Paleolithic art in 11 caves in Spain. *Science* 336:1409-1413.

Plummer T (2004) Flaked stones and old bones: Biological and cultural evolution at the dawn of technology. *Yearb Phys Anthropol* 47:118–164.

Ponce de León MS, Bienvenu T, Akazawa T and Zollikofer CPE (2016) Brain development is similar in Neanderthals and modern humans. *Curr Biol* 26:R665–R666.

Pradhan GR, Tennie C and van Schaik CP (2012) Social organization and the evolution of cumulative technology in apes and hominins. *J Hum Evol* 63:180–190.

Presgraves DC and Yi S V (2009) Doubts about complex speciation between humans and chimpanzees. *Trends Ecol Evol* 24:533–540.

Procyshyn, T.L., Hurd, P.L., Crespi, B.J. (2016). Association testing of vasopressin receptor 1a microsatellite polymorphisms in non-clinical autism spectrum phenotypes. *Autism Res.* doi: 10.1002/aur.1716. Proffitt T, Luncz L V., Falótico T, Ottoni EB, de la Torre I and Haslam M (2017) Wild monkeys flake stone tools. *Nature* 539:85–88.

Pruitt JNJ and Riechert SSE (2011) How within-group behavioural variation and task efficiency enhance fitness in a social group. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 278:1209-1215.

Pruetz JD and Bertolani P (2007) Savanna Chimpanzees, *Pan troglodytes verus*, Hunt with Tools. *Curr Biol* 17:412–417.

Pruetz JD, Bertolani P, Ontl KB, Lindshield S, Shelley M and Wessling EG (2015) New evidence on the tool-assisted hunting exhibited by chimpanzees (*Pan troglodytes verus*) in a savannah habitat at Fongoli, Sénégal. *R Soc Open Sci*.

Prüfer K, de Filippo C, Grote S, Mafessoni F, Korlević P, Hajdinjak M, Vernot B, Skov L, Hsieh P, Peyrégne S et al. (2017) A high-coverage Neandertal genome from Vindija Cave in Croatia. *Science* 358(6363):655-658.

Prüfer K, Racimo F, Patterson N, Jay F, Sankararaman S, Sawyer S, Heinze A, Renaud G, Sudmant PH, de Filippo C et al. (2014) The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. *Nature* 505:43–49.

Reich D, Green RE, Kircher M, Krause J, Patterson N, Durand EY, Viola B, Briggs AW, Stenzel U, Johnson PLF et al. (2010) Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia. *Nature* 468:1053–1060.

Rhodes SE, Walker MJ, López-Jiménez A, López-Martínez M, Haber-Uriarte M, Fernández-Jalvo Y and Chazan M (2016) Fire in the Early Palaeolithic: Evidence from burnt small mammal bones at Cueva Negra del Estrecho del Río Quípar, Murcia, Spain. *J Archaeol Sci Reports* 9:427–436.

Roebroeks W e Villa P (2011) On the earliest evidence for habitual use of fire in Europe. *PNAS* 108: 209-214.

Sanders AR, Drigalenko EI, Duan J, Moy W, Freda J, Göring HHH and Gejman P V (2017) Transcriptome sequencing study implicates immune-related genes differentially expressed in schizophrenia: new data and a meta-analysis. *Transl Psychiatry* 7:e1093.

Sanz CM and Morgan DB (2009) Flexible and Persistent Tool-using Strategies in Honey-gathering by Wild Chimpanzees. *Int J Primatol* 30:411–427.

Schwartz JH (2004) Anthropology. Getting to know *Homo erectus*. *Science* 305:53–54.

Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, Tooley K, Presumey J, Baum M, Van Doren V et al. (2016) Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 530:177–183.

Shattuck MR, Satkoski-Trask J, Deinard A, Tito RY, Smith DG and Malhi RS (2014) The evolutionary history of SLC6A4 and the role of plasticity in macaca. *Am J Phys Anthropol* 153:605–616.

Shettleworth SJ (2010) *Cognition, evolution, and behavior*. Oxford University Press, Oxford, 720 p.

Sholtis SJ and Noonan JP (2010) Gene regulation and the origins of human biological uniqueness. *Trends Genet* 26:110–118.

Staes N, Koski SE, Helsen P, Fransen E, Eens M and Stevens JMG (2015) Chimpanzee sociability is associated with vasopressin (*Avpr1a*) but not oxytocin receptor gene (*OXTR*) variation. *Horm Behav* 75:84–90.

Staes N, Stevens JMG, Helsen P, Hillyer M, Korody M and Eens M (2014) Oxytocin and Vasopressin Receptor Gene Variation as a Proximate Base for Inter- and Intraspecific Behavioral Differences in Bonobos and Chimpanzees. *PLoS One* 9:e113364.

Staes N, Weiss A, Helsen P, Korody M, Eens M and Stevens JMG (2016) Bonobo personality traits are heritable and associated with vasopressin receptor gene 1a variation. *Sci Rep* 6:38193.

Stewart JR e Stringer CB (2012) Human evolution out of Africa: the role of regugia and climate change. *Science* 335 (6074):1317-1321.

Striedter GF, Avise JC and Ayala FJ (2012) In the light of evolution VI: Brain and behavior. *Proc Natl Acad Sci* 109:10607–10611.

Stoop R (2012) Neuromodulation by oxytocin and vasopressina. *Neuron* 76(1):142-159.

Studer RA and Robinson-Rechavi M (2009) How confident can we be that orthologs are similar, but paralogs differ? *Trends Genet* 25:210–216.

Swisher CC, Rink WJ, Antón SC, Schwarcz HP, Curtis GH, Suprijo Widiasmoro A (1996) Latest *Homo erectus* of Java: Potential Contemporaneity with *Homo sapiens* in Southeast Asia. *Science* 274 (5294): 1870-1874.

Takahata N and Nei M (1990) Allelic genealogy under over- dominant and frequency-dependent selection and polymor- phism of major histocompatibility complex loci. *Genetics* 124:967-978.

Taub DR and Page J (2016) Molecular signatures of natural selection for polymorphic genes of the human dopaminergic and serotonergic systems: A review. *Front Psychol* 7:857.

Thieme H (1997) Lower Palaeolithic hunting spears from Germany. *Nature* 385:807–810.

Tovo-Rodrigues L, Callegari-Jacques SM, Petzl-Erlar ML, Tsuneto L, Salzano FM and Hutz MH (2010) Dopamine receptor D4 allele distribution in Amerindians: A reflection of past behavior differences? *Am J Phys Anthropol* 143:458–464.

Vallender EJ (2011) Comparative genetic approaches to the evolution of human brain and behavior. *Am J Hum Biol* 23:53-64.

Vargas-Pinilla P, Paixão-Côrtes VR, Paré P, Tovo-Rodrigues L, Vieira CM de AG, Xavier A, Comas D, Pissinatti A, Sinigaglia M, Rigo MM et al. (2015) Evolutionary pattern in the OXT-OXTR system in primates: Coevolution and positive selection footprints. *Proc Natl Acad Sci* 112:88–93.

Vernes SC, Spiteri E, Nicod J, Groszer M, Taylor JM, Davies KE, Geschwind DH and Fisher SE (2007) High-throughput analysis of promoter occupancy reveals direct neural targets of FOXP2, a gene mutated in speech and language disorders. *Am J Hum Genet* 81:1232–1250.

Viscardi, Lucas Henriques et al. Searching for ancient balanced polymorphisms shared between Neanderthals and Modern Humans. *Genet Mol Biol*. 2018 Jan-Mar;41(1):67-81.

Visser LELM, Gilissen C and Veltman JA (2015) Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nat Rev Genet* 17:9-18.

Whiten A, Schick K and Toth N (2009) The evolution and cultural transmission of percussive technology: integrating evidence from palaeoanthropology and primatology. *J Hum Evol* 57:420–435.

Wolf M, van Doorn GS, Leimar O and Weissing FJ (2007) Life-history trade-offs favour the evolution of animal personalities. *Nature* 447:581-584.

Wood B and Strait D (2004) Patterns of resource use in early Homo and Paranthropus. *J Hum Evol* 46:119–162.

Zilhão, J and Trinkaus, E (2001) Troubling the Neandertals: A Reply to Langbroek's 'The Trouble with Neandertals'. *Archaeo Dial* 8 (2): 135-142.

Zilhão, J and Trinkaus, E (2002) Anatomie , Contexte Archéologique Et Sépulture De L 'Enfant Gravettien De L 'Abri De Lagar Velho. *Praehistoria* 3: 131-145.

Zilhão J, Angelucci DE, Badal-García E, d'Errico F, Daniel F, Dayet L, Douka K, Higham TFG, Martínez- Sánchez MJ, et al. (2010) Symbolic use of marine shells and mineral pigments by Iberian Neandertals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:1023-1028.

ANEXOS

ANEXO I

A versão completa do manuscrito pode ser acessada em: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2015-0323>.



Oxytocin and arginine vasopressin receptor evolution: implications for adaptive novelties in placental mammals

Pamela Paré^{1,*}, Vanessa R. Paixão-Côrtes^{2,*}, Luciana Tovo-Rodrigues³, Pedro Vargas-Pinilla¹, Lucas Henriques Viscardi¹, Francisco Mauro Salzano¹, Luiz E. Henkes⁴ and Maria Catira Bortolini¹

¹*Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.*

²*Programa de Pós-Graduação em Genética e Biodiversidade, Instituto de Biologia, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brazil.*

³*Laboratório de Fisiologia da Reprodução Animal, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Curitiba, SC, Brazil.*

⁴*Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), Pelotas, RS, Brazil.*

Abstract

Oxytocin receptor (*OXTR*) and arginine vasopressin receptors (*AVPR1a*, *AVPR1b*, and *AVPR2*) are paralogous genes that emerged through duplication events; along the evolutionary timeline, owing to speciation, numerous orthologues emerged as well. In order to elucidate the evolutionary forces that shaped these four genes in placental mammals and to reveal specific aspects of their protein structures, 35 species were selected. Specifically, we investigated their molecular evolutionary history and intrinsic protein disorder content, and identified the presence of short linear interaction motifs. *OXTR* seems to be under evolutionary constraint in placental mammals, whereas *AVPR1a*, *AVPR1b*, and *AVPR2* exhibit higher evolutionary rates, suggesting that they have been under relaxed or experienced positive selection. In addition, we describe here, for the first time, that the *OXTR*, *AVPR1a*, *AVPR1b*, and *AVPR2* mammalian orthologues preserve their disorder content, while this condition varies among the paralogues. Finally, our results reveal the presence of short linear interaction motifs, indicating possible functional adaptations related to physiological and/or behavioral taxa-specific traits.

Keywords: Oxytocin receptor, Arginine vasopressin receptors, molecular evolution, protein disorder, interaction motifs.

Received: December 18, 2015; Accepted: February 28, 2016.

Introduction

Genome and tandem duplication events have an important role in biological evolution (Van de Peer *et al.*, 2009). These processes give rise to paralogous genes, which can evolve by speciation along the evolutionary timeline, thus giving rise to orthologous genes (Fitch, 1970; Gabaldón and Koonin, 2013). As result of these processes, so-called “gene families” emerge, whose members may retain similar or identical functions, but might also diverge extensively, resulting in adaptive novelties (Neduva and Russell, 2005; Huang and Sarai, 2012). The emergence and differentiation of the paralogous neuroendocrine nonapeptides oxytocin (OXT) and vasopressin (AVP; Gwee *et*

al., 2009), as well of their paralogous receptors (*OXTR* and *AVPR1a*, *AVPR1b*, *AVPR2*, respectively) illustrate this phenomenon (Yamaguchi *et al.*, 2012; Lagman *et al.*, 2013).

The OXT peptide is comprised of a nine amino acid sequence (Lee *et al.*, 2009), differing in only two amino acids from its paralogue, AVP. These nonapeptides, produced in their highest quantities in the brain, mediate both similar and distinct functions through their interactions with their native receptors (*OXTR*; *AVPR1a*, *AVPR1b*, and *AVPR2*), which are produced in various organs and tissues (Barberis *et al.*, 1998). Some level of cross-reaction among OXT and AVP with their non-native receptors occurs as well, but with distinct affinities (Zingg and Laporte, 2003; Slusarz *et al.*, 2013). For instance, the synthesis of *OXTR* in the uterus and mammary glands guarantees uterine contraction and milk ejection in placental mammals (Kimura *et al.*, 1998; Gimpl and Fahrenholz, 2001), whereas *AVPR1a*

Send correspondence to Maria Catira Bortolini. Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Caixa Postal 15053, 91501-970 Porto Alegre, RS, Brazil. E-mail: maria.bortolini@ufrgs.br

*These authors contributed equally to this work.

ANEXO II

A versão completa do manuscrito pode ser acessada em: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2017-006>



Oxytocin and arginine vasopressin systems in the domestication process

Bibiana S. O. Fam¹, Pamela Paré¹, Aline B. Felkl¹, Pedro Vargas-Pinilla¹, Vanessa R. Paixão-Côrtes¹, Lucas Henriques Viscardi¹ and Maria Cátira Bortolini¹

¹*Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.*

Abstract

Domestication is of unquestionable importance to the technological revolution that has given rise to modern human societies. In this study, we analyzed the DNA and protein sequences of six genes of the oxytocin and arginine vasopressin systems (*OXT-OXTR*; *AVP-AVPR1a*, *AVPR1b* and *AVPR2*) in 40 placental mammals. These systems play an important role in the control of physiology and behavior. According to our analyses, neutrality does not explain the pattern of molecular evolution found in some of these genes. We observed specific sites under positive selection in *AVPR1b* ($\omega = 1.429$, $p = 0.001$) and *AVPR2* ($\omega = 1.49$, $p = 0.001$), suggesting that they could be involved in behavior and physiological changes, including those related to the domestication process. Furthermore, *AVPR1a*, which plays a role in social behavior, is under relaxed selective constraint in domesticated species. These results provide new insights into the nature of the domestication process and its impact on the *OXT-AVP* system.

Keywords: Oxytocin and receptors, vasopressin and receptors, animal domestication, molecular evolution, positive selection.

Received: May 4, 2017; Accepted: October 1, 2017.

Introduction

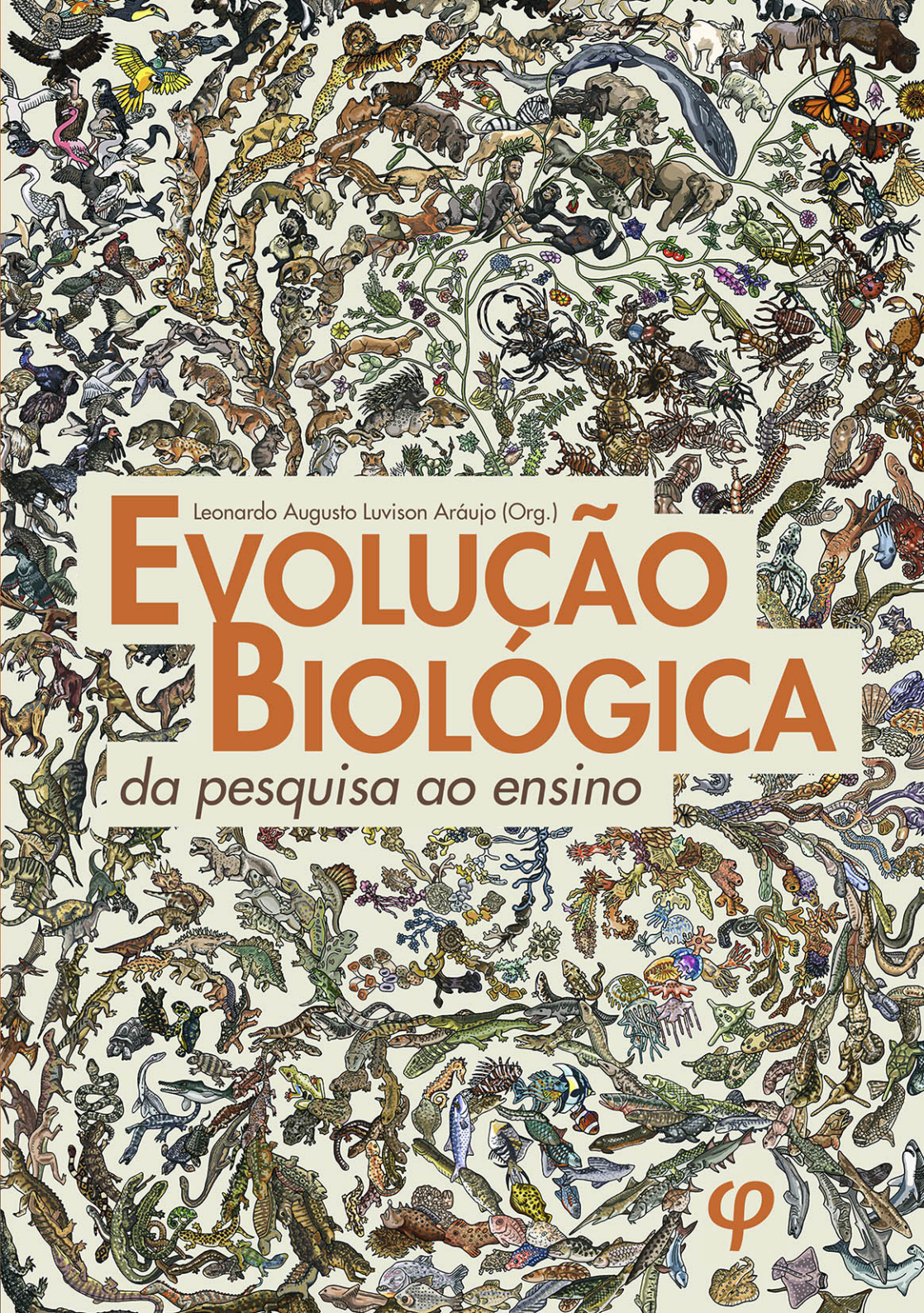
The phenomenon of domestication did not go unnoticed by Charles Darwin. With *The Variation of Animals and Plants under Domestication*, published in January 1868, he devoted a whole book to the mechanisms underlying this intriguing process (Darwin, 1868). It is now well known that the complex process of animal domestication involves systematic selective pressures imposed by humans according to their needs and wishes. In a classic experiment modeling domestication, Russian researchers subjected silver foxes to rigorous artificial selection for tameness and correlated traits over more than 50 years. Although part of the lineages retained their ancestral traits, foxes selected for tamability showed a loss of wild-type behavior within relatively few generations, acquiring several classical morphological attributes of domesticated animals such as white spotting, floppy ears, and curly tails (Trut *et al.*, 2009). The selection of traits, such as tameness and the reduction of innate stress, aggression, fear and anxiety, allowed domesticated animals to coexist and coevolve with humans within their constructed niches. This complex process arguably contributed to the rapid spread of our species across the globe, as well as facilitating the emergence of our civilization (Künzl and Sachser, 1999; Wiener and Wilkinson, 2011; Wright, 2015).

In recent years, a picture of the genetic basis for domestication has started to emerge (Schubert *et al.*, 2014; Park *et al.*, 2015; Marsden *et al.*, 2016). Genes of the immune system, neuronal development and behavior were shown to have been co-opted as part of the domestication process (Albert *et al.*, 2012; Wright, 2015). For instance, gray wolves (*Canis lupus lupus*) and dogs (*Canis lupus familiaris*) are highly differentiated in their expression of serotonin receptor genes, consistent with behavioral changes as part of domestication (Li *et al.*, 2013). Importantly, domestication can lead to both the rapid fixation of alleles associated with phenotypes of interest and a relaxation of selective constraints previously imposed by natural selection, as has been described for dogs, horses (*Equus caballus*) and cows (*Bos taurus*) (Zeder, 2012).

In placental mammals, the paralogous nonapeptides oxytocin (OXT: Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly) and arginine vasopressin (AVP: Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly) play an important role in physiological and behavioral functions, such as water homeostasis, vasoconstriction, lactation, uterine contractions, parental care, control of aggression, anxiety and stress (Gimpl and Fahrenholz, 2001; Cagliani *et al.*, 2009; Young and Flanagan-Cato, 2012; McCall and Singer, 2012). In addition to the respective nonapeptides, the genes *OXT* and *AVP* encode the carrier protein neurophysin (NP) and a signal peptide (SP). While the nonapeptides OXT and AVP are relatively well conserved in placental mammals, neurophysin and the signal peptide are more variable. The patterns of variation found in the portion of the *OXT* and *AVP* genes encoding

Send correspondence to: Maria Cátira Bortolini. Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Caixa Postal 15053, 91501-970 Porto Alegre, RS, Brazil. E-mail: maria.bortolini@ufrgs.br.

ANEXO III




Leonardo Augusto Luvison Araújo (Org.)

EVOLUÇÃO BIOLÓGICA

da pesquisa ao ensino

φ



Este é um livro que possui pelo menos três virtudes. 1) Antes desta edição, ele amadureceu por vários anos, através do Curso de Biologia Evolutiva, organizado e ministrado por um grupo de estudantes de pós-graduação da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; alguns deles hoje são Mestres ou Doutores em suas respectivas áreas. 2) Cada capítulo foi cuidadosamente preparado por aqueles que ministraram o curso, sempre com um viés de pesquisa e ensino. Além disso, cada capítulo foi escrito por especialistas nas diferentes áreas abordadas, o que é uma garantia de alta qualidade e atualidade dos temas. 3) Ele é dedicado aos Professores de Ensino Fundamental e Médio; esta foi a ideia que prevaleceu desde o primeiro Curso de Biologia Evolutiva, em 2014. Portanto, o leitor tem em mãos uma obra de referência, onde poderá buscar os conhecimentos que lhe interessem e eventualmente, aprofundá-los, “garimpando” a bibliografia ao final de cada capítulo. O tema da Evolução Biológica é um dos mais apaixonantes, desde que Lamarck, Darwin e Wallace desenvolveram suas ideias iniciais no século XIX. Muitos outros os seguiram e hoje, nas primeiras décadas do século XXI, o tema não poderia ser mais espetacular.

Aldo Mellender de Araújo

Departamento de Genética, UFRGS

Presidente da Associação Brasileira de Filosofia e História da Biologia (ABFHiB)



Φ editora fi
www.editorafi.org



Diagramação e capa: Lucas Fontella Margoni

Ilustração de capa: Internet

Revisão Ortográfica e Textual: Letícia Santos Rodrigues.



Todos os livros publicados pela Editora Fi estão sob os direitos da Creative Commons 4.0
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt_BR



Associação Brasileira de Editores Científicos

<http://www.abecbrasil.org.br>

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

ARÁUJO, Leonardo Augusto Luvison (Org.).

Evolução Biológica: da pesquisa ao ensino [recurso eletrônico] / Leonardo Augusto Luvison Araújo (Org.) - Porto Alegre, RS: Editora Fi, 2017.

520 p.

ISBN - 978-85-5696-240-9

Disponível em: <http://www.editorafi.org>

1. Evolução Biológica; 2. Ensino; 3. Divulgação Científica. 4. História da Ciência. I: Curso de Biologia Evolutiva da UFRGS. I. Título.

CDD-570

Índices para catálogo sistemático:

1. Biologia 570

A HISTÓRIA EVOLUTIVA DOS HOMINÍNEOS: DO BIPEDALISMO AO SIMBOLISMO

Lucas Henriques Viscardi

Trazer o tema evolução humana ao debate sempre desperta o interesse da comunidade leiga e científica pelo simples fato de estarmos falando de nós mesmos. Entretanto, esse olhar normalmente acaba por ser carregado de vieses, especialmente fora do ambiente acadêmico, retratando a espécie humana como o “produto final” da evolução, como se fossemos o ápice do progresso da natureza. Mesmo no meio acadêmico, ainda nos deparamos com alguns pesquisadores que pensam assim, claro que não com os mesmos discursos que o público leigo, mas que fazem um distanciamento maior que o necessário entre o homem e a natureza. Sem tirar o mérito de nossa fantástica capacidade cognitiva, o objetivo do presente capítulo é apresentar, brevemente, nossa história evolutiva, tentando mostrar ao leitor as atuações da seleção natural e as respostas biológicas e culturais dos nossos ancestrais. Dentre os temas, abordaremos a evolução do bipedalismo, expansão do cérebro e os eventos de migração que ocorreram durante a história evolutiva humana.

Bipedalismo

Provavelmente, a imagem mais icônica quando falamos de evolução humana é a que retrata uma escala evolutiva do chimpanzé até um organismo cada vez mais ereto, tendo a nossa espécie como ponto final. Apesar de ser uma imagem que contém diversos erros, é inegável que ela retrata muito bem que, ao compararmos humanos aos outros primatas, uma das primeiras observações é sobre o nosso andar bípede. De acordo com o registro fóssil, os primeiros hominíneos (integrantes da linhagem que leva à origem dos humanos) com postura bípede seriam o

PSICOLOGIA EVOLUTIVA E GENÉTICA: ASPECTOS EVOLUTIVOS DA DEPRESSÃO, ESQUIZOFRENIA E SEXUALIDADE

Lucas Henriques Viscardi

“O homem pode fazer o que quer,
mas não pode querer o que quer”.

Arthur Schopenhauer

Psicologia e medicina evolutiva são duas áreas que se baseiam na variabilidade genômica dos indivíduos para compreender as origens evolutivas de um determinado comportamento e/ou doença. É importante comentar aqui que a busca por esse entendimento não é um substituto para a compreensão das causas imediatas da doença, mas são explicações sinérgicas que auxiliam na busca tanto de causas quanto de curas (Nesse, 2011). Aqui focaremos nos temas que abrangem a psicologia evolutiva, mas que, por sua vez, têm implicações diretas sobre a área da saúde. Três fenótipos são apresentados em seus aspectos evolutivos: **depressão**, **esquizofrenia** e a polêmica questão da influência genética sobre a **sexualidade**. A psicologia evolutiva resume-se na união do arcabouço da Síntese Moderna da Evolução, provinda do campo da Biologia Evolutiva, com os estudos da psicologia cognitiva. Entretanto, falar da contribuição biológica para a formação da nossa personalidade ou mesmo da nossa sexualidade é, com certeza, um caminho pedregoso para debatermos em ciência. Para seguir nesse raciocínio, convido você a se perguntar, assim como a frase acima de Schopenhauer comenta: você pode querer (escolher) o que quer? Você sabe por que tem certos desejos, prazeres, vícios e etc.? Pois o objetivo da psicologia evolutiva é exatamente entender o porquê de agirmos das mais diversas formas.

ANEXO IV – Licença SISBIO: coleta de fezes



Autorização para atividades com finalidade científica

Número: 48323-1	Data da Emissão: 05/05/2015 17:25	Data para Revalidação*: 03/06/2016
* De acordo com o art. 28 da IN 03/2014, esta autorização tem prazo de validade equivalente ao previsto no cronograma de atividades do projeto, mas deverá ser revalidada anualmente mediante a apresentação do relatório de atividades a ser enviado por meio do Sisbio no prazo de até 30 dias a contar da data do aniversário de sua emissão.		

Dados do titular

Nome: Tiago Falótico	CPF: 279.374.628-25
Título do Projeto: Correlações endócrinas do uso de ferramentas em macacos-prego (<i>Sapajus libidinosus</i>)	
Nome da Instituição : Instituto de Psicologia - Universidade de São Paulo	CNPJ: 63.025.530/0010-03

Cronograma de atividades

#	Descrição da atividade	Início (mês/ano)	Fim (mês/ano)
1	Coleta de material (fezes)	06/2015	07/2015
2	Análise das amostras da primeira coleta	07/2015	08/2015
3	Coleta de amostras adicionais	09/2015	11/2015
4	Análise das amostras adicionais	12/2015	01/2016
5	Análise de dados e elaboração de relatórios/artigos	02/2016	05/2016

Observações e ressalvas

1	As atividades de campo exercidas por pessoa natural ou jurídica estrangeira, em todo o território nacional, que impliquem o deslocamento de recursos humanos e materiais, tendo por objeto coletar dados, materiais, espécimes biológicos e minerais, peças integrantes da cultura nativa e cultura popular, presente e passada, obtidos por meio de recursos e técnicas que se destinem ao estudo, à difusão ou à pesquisa, estão sujeitas a autorização do Ministério de Ciência e Tecnologia.
2	Esta autorização NÃO exige o pesquisador titular e os membros de sua equipe da necessidade de obter as anuências previstas em outros instrumentos legais, bem como do consentimento do responsável pela área, pública ou privada, onde será realizada a atividade, inclusive do órgão gestor de terra indígena (FUNAI), da unidade de conservação estadual, distrital ou municipal, ou do proprietário, arrendatário, posseiro ou morador de área dentro dos limites de unidade de conservação federal cujo processo de regularização fundiária encontra-se em curso.
3	Este documento somente poderá ser utilizado para os fins previstos na Instrução Normativa ICMBio nº 03/2014 ou na Instrução Normativa ICMBio nº 10/2010, no que especifica esta Autorização, não podendo ser utilizado para fins comerciais, industriais ou esportivos. O material biológico coletado deverá ser utilizado para atividades científicas ou didáticas no âmbito do ensino superior.
4	A autorização para envio ao exterior de material biológico não consignado deverá ser requerida por meio do endereço eletrônico www.ibama.gov.br (Serviços on-line - Licença para importação ou exportação de flora e fauna - CITES e não CITES).
5	O titular de licença ou autorização e os membros da sua equipe deverão optar por métodos de coleta e instrumentos de captura direcionados, sempre que possível, ao grupo taxonômico de interesse, evitando a morte ou dano significativo a outros grupos; e empregar esforço de coleta ou captura que não comprometa a viabilidade de populações do grupo taxonômico de interesse em condição in situ.
6	O titular de autorização ou de licença permanente, assim como os membros de sua equipe, quando da violação da legislação vigente, ou quando da inadequação, omissão ou falsa descrição de informações relevantes que subsidiaram a expedição do ato, poderá, mediante decisão motivada, ter a autorização ou licença suspensa ou revogada pelo ICMBio e o material biológico coletado apreendido nos termos da legislação brasileira em vigor.
7	Este documento não dispensa o cumprimento da legislação que dispõe sobre acesso a componente do patrimônio genético existente no território nacional, na plataforma continental e na zona econômica exclusiva, ou ao conhecimento tradicional associado ao patrimônio genético, para fins de pesquisa científica, bioprospecção e desenvolvimento tecnológico. Veja maiores informações em www.mma.gov.br/cgen .
8	Em caso de pesquisa em UNIDADE DE CONSERVAÇÃO, o pesquisador titular desta autorização deverá contactar a administração da unidade a fim de CONFIRMAR AS DATAS das expedições, as condições para realização das coletas e de uso da infra-estrutura da unidade.

Outras ressalvas

1	O Pesquisador deve retirar todo equipamento/materiais utilizados quando do término das visitas de campo.
2	O pesquisador estrangeiro Jurgi Cristóbal Azkarate possui vínculo de Registro de expedição científica só estará contemplado pela Autorização Sisbio mediante a emissão de autorização do MCT, concedida por meio de Portaria ministerial.

Equipe

#	Nome	Função	CPF	Doc. Identidade	Nacionalidade
1	Jurgi Cristóbal Azkarate	Pesquisador		AC039567 ES-	Estrangeira
2	Eduardo Benedicto Ottoni	Pesquisador	035.488.068-30	8368122 SSP-SP	Brasileira

Locais onde as atividades de campo serão executadas

Este documento (Autorização para atividades com finalidade científica) foi expedido com base na Instrução Normativa nº 03/2014. Através do código de autenticação abaixo, qualquer cidadão poderá verificar a autenticidade ou regularidade deste documento, por meio da página do Sisbio/ICMBio na Internet (www.icmbio.gov.br/sisbio).

Código de autenticação: 25427891





Autorização para atividades com finalidade científica

Número: 48323-1	Data da Emissão: 05/05/2015 17:25	Data para Revalidação*: 03/06/2016
* De acordo com o art. 28 da IN 03/2014, esta autorização tem prazo de validade equivalente ao previsto no cronograma de atividades do projeto, mas deverá ser revalidada anualmente mediante a apresentação do relatório de atividades a ser enviado por meio do Sisbio no prazo de até 30 dias a contar da data do aniversário de sua emissão.		

Dados do titular

Nome: Tiago Falótico	CPF: 279.374.628-25
Título do Projeto: Correlações endócrinas do uso de ferramentas em macacos-prego (<i>Sapajus libidinosus</i>)	
Nome da Instituição : Instituto de Psicologia - Universidade de São Paulo	CNPJ: 63.025.530/0010-03

#	Município	UF	Descrição do local	Tipo
1		PI	PARQUE NACIONAL DA SERRA DA CAPIVARA	UC Federal

Atividades X Táxons

#	Atividade	Táxons
1	Coleta/transporte de amostras biológicas in situ	<i>Sapajus libidinosus</i>
2	Observação e gravação de imagem ou som	<i>Sapajus libidinosus</i>

Material e métodos

1	Amostras biológicas (Primatas)	Fezes
2	Método de captura/coleta (Primatas)	Outros métodos de captura/coleta (Sem captura, somente coleta de fezes)
3	Método de marcação (Primatas)	Foto-identificação

Destino do material biológico coletado

#	Nome local destino	Tipo Destino
1	University of Cambridge	





Autorização para atividades com finalidade científica

Número: 48323-1	Data da Emissão: 05/05/2015 17:25	Data para Revalidação*: 03/06/2016
* De acordo com o art. 28 da IN 03/2014, esta autorização tem prazo de validade equivalente ao previsto no cronograma de atividades do projeto, mas deverá ser revalidada anualmente mediante a apresentação do relatório de atividades a ser enviado por meio do Sisbio no prazo de até 30 dias a contar da data do aniversário de sua emissão.		

Dados do titular

Nome: Tiago Falótico	CPF: 279.374.628-25
Título do Projeto: Correlações endócrinas do uso de ferramentas em macacos-prego (<i>Sapajus libidinosus</i>)	
Nome da Instituição : Instituto de Psicologia - Universidade de São Paulo	CNPJ: 63.025.530/0010-03

Registro de coleta imprevista de material biológico

De acordo com a Instrução Normativa nº 03/2014, a coleta imprevista de material biológico ou de substrato não contemplado na autorização ou na licença permanente deverá ser anotada na mesma, em campo específico, por ocasião da coleta, devendo esta coleta imprevista ser comunicada por meio do relatório de atividades. O transporte do material biológico ou do substrato deverá ser acompanhado da autorização ou da licença permanente com a devida anotação. O material biológico coletado de forma imprevista, deverá ser destinado à instituição científica e, depositado, preferencialmente, em coleção biológica científica registrada no Cadastro Nacional de Coleções Biológicas (CCBIO).

Táxon*	Qtde.	Tipo de amostra	Qtde.	Data

* Identificar o espécime no nível taxonômico possível.

Este documento (Autorização para atividades com finalidade científica) foi expedido com base na Instrução Normativa nº 03/2014. Através do código de autenticação abaixo, qualquer cidadão poderá verificar a autenticidade ou regularidade deste documento, por meio da página do Sisbio/ICMBio na Internet (www.icmbio.gov.br/sisbio).

Código de autenticação: 25427891



ANEXO V – Licença SISBIO: coleta de pelos



Autorização para atividades com finalidade científica

Número: 59019-1	Data da Emissão: 23/06/2017 16:31	Data para Revalidação*: 23/07/2018
* De acordo com o art. 28 da IN 03/2014, esta autorização tem prazo de validade equivalente ao previsto no cronograma de atividades do projeto, mas deverá ser revalidada anualmente mediante a apresentação do relatório de atividades a ser enviado por meio do Sisbio no prazo de até 30 dias a contar da data do aniversário de sua emissão.		

Dados do titular

Nome: Tiago Falótico	CPF: 279.374.628-25
Título do Projeto: Genética comportamental de macacos-prego (Sapajus spp.)	
Nome da Instituição : Instituto de Psicologia - Universidade de São Paulo	CNPJ: 63.025.530/0010-03

Cronograma de atividades

#	Descrição da atividade	Início (mês/ano)	Fim (mês/ano)
1	Coleta de material - RPPN Rio do Brasil	07/2017	07/2017
2	Coleta de dados comportamentais - Todos os sítios	07/2017	12/2018
3	Coleta de material - Serra da Capivara/Serra das Confusões	09/2017	12/2017
4	Coleta de material - RPPN Rio do Brasil/ PARNA Pau Brasil	01/2018	07/2018
5	Análise material	01/2018	12/2018

Observações e ressalvas

1	As atividades de campo exercidas por pessoa natural ou jurídica estrangeira, em todo o território nacional, que impliquem o deslocamento de recursos humanos e materiais, tendo por objeto coletar dados, materiais, espécimes biológicos e minerais, peças integrantes da cultura nativa e cultura popular, presente e passada, obtidos por meio de recursos e técnicas que se destinem ao estudo, à difusão ou à pesquisa, estão sujeitas a autorização do Ministério de Ciência e Tecnologia.
2	Esta autorização NÃO exige o pesquisador titular e os membros de sua equipe da necessidade de obter as anuências previstas em outros instrumentos legais, bem como do consentimento do responsável pela área, pública ou privada, onde será realizada a atividade, inclusive do órgão gestor de terra indígena (FUNAI), da unidade de conservação estadual, distrital ou municipal, ou do proprietário, arrendatário, posseiro ou morador de área dentro dos limites de unidade de conservação federal cujo processo de regularização fundiária encontra-se em curso.
3	Este documento somente poderá ser utilizado para os fins previstos na Instrução Normativa ICMBio nº 03/2014 ou na Instrução Normativa ICMBio nº 10/2010, no que especifica esta Autorização, não podendo ser utilizado para fins comerciais, industriais ou esportivos. O material biológico coletado deverá ser utilizado para atividades científicas ou didáticas no âmbito do ensino superior.
4	A autorização para envio ao exterior de material biológico não consignado deverá ser requerida por meio do endereço eletrônico www.ibama.gov.br (Serviços on-line - Licença para importação ou exportação de flora e fauna - CITES e não CITES).
5	O titular de licença ou autorização e os membros da sua equipe deverão optar por métodos de coleta e instrumentos de captura direcionados, sempre que possível, ao grupo taxonômico de interesse, evitando a morte ou dano significativo a outros grupos; e empregar esforço de coleta ou captura que não comprometa a viabilidade de populações do grupo taxonômico de interesse em condição in situ.
6	O titular de autorização ou de licença permanente, assim como os membros de sua equipe, quando da violação da legislação vigente, ou quando da inadequação, omissão ou falsa descrição de informações relevantes que subsidiaram a expedição do ato, poderá, mediante decisão motivada, ter a autorização ou licença suspensa ou revogada pelo ICMBio, nos termos da legislação brasileira em vigor.
7	Este documento não dispensa o cumprimento da legislação que dispõe sobre acesso a componente do patrimônio genético existente no território nacional, na plataforma continental e na zona econômica exclusiva, ou ao conhecimento tradicional associado ao patrimônio genético, para fins de pesquisa científica, bioprospecção e desenvolvimento tecnológico. Veja maiores informações em www.mma.gov.br/cgen .
8	Em caso de pesquisa em UNIDADE DE CONSERVAÇÃO, o pesquisador titular desta autorização deverá contactar a administração da unidade a fim de CONFIRMAR AS DATAS das expedições, as condições para realização das coletas e de uso da infra-estrutura da unidade.

Equipe

#	Nome	Função	CPF	Doc. Identidade	Nacionalidade
1	Michele Pereira Verderane	Pesquisadora	278.841.378-52	320268974 spp-SP	Brasileira
2	Mariana Dutra Fogaça	Pesquisadora	320.510.398-01	22329472X ssp-SP	Brasileira
3	Paulo Henrique Módena Coutinho	Pesquisador	284.185.388-80	32637503-x SSP-SP	Brasileira
4	Lucas Henriques Viscardi	Pesquisador	018.171.000-50	1079449615 Sjs/II-RS	Brasileira

Locais onde as atividades de campo serão executadas

#	Município	UF	Descrição do local	Tipo
1		PI	PARQUE NACIONAL DA SERRA DA CAPIVARA	UC Federal
2		PI	PARQUE NACIONAL DA SERRA DAS CONFUSÕES	UC Federal
3	PORTO SEGURO	BA	RPPN Rio do Brasil	Fora de UC Federal

Este documento (Autorização para atividades com finalidade científica) foi expedido com base na Instrução Normativa nº 03/2014. Através do código de autenticação abaixo, qualquer cidadão poderá verificar a autenticidade ou regularidade deste documento, por meio da página do Sisbio/ICMBio na Internet (www.icmbio.gov.br/sisbio).

Código de autenticação: 92991441





Autorização para atividades com finalidade científica

Número: 59019-1	Data da Emissão: 23/06/2017 16:31	Data para Revalidação*: 23/07/2018
* De acordo com o art. 28 da IN 03/2014, esta autorização tem prazo de validade equivalente ao previsto no cronograma de atividades do projeto, mas deverá ser revalidada anualmente mediante a apresentação do relatório de atividades a ser enviado por meio do Sisbio no prazo de até 30 dias a contar da data do aniversário de sua emissão.		

Dados do titular

Nome: Tiago Falótico	CPF: 279.374.628-25
Título do Projeto: Genética comportamental de macacos-prego (Sapajus spp.)	
Nome da Instituição : Instituto de Psicologia - Universidade de São Paulo	CNPJ: 63.025.530/0010-03

4	BA	PARQUE NACIONAL DO PAU BRASIL	UC Federal
---	----	-------------------------------	------------

Atividades X Táxons

#	Atividade	Táxons
1	Coleta/transporte de amostras biológicas in situ	Sapajus robustus, Sapajus libidinosus
2	Observação e gravação de imagem ou som de taxon em UC federal	Sapajus robustus, Sapajus libidinosus

Material e métodos

1	Amostras biológicas (Primatas)	Pêlo, Fezes
2	Método de captura/coleta (Primatas)	Outros métodos de captura/coleta (Armadilha de pelo)
3	Método de marcação (Primatas)	Foto-identificação

Destino do material biológico coletado

#	Nome local destino	Tipo Destino
1	Instituto de Psicologia - Universidade de São Paulo	





Autorização para atividades com finalidade científica

Número: 59019-1	Data da Emissão: 23/06/2017 16:31	Data para Revalidação*: 23/07/2018
* De acordo com o art. 28 da IN 03/2014, esta autorização tem prazo de validade equivalente ao previsto no cronograma de atividades do projeto, mas deverá ser revalidada anualmente mediante a apresentação do relatório de atividades a ser enviado por meio do Sisbio no prazo de até 30 dias a contar da data do aniversário de sua emissão.		

Dados do titular

Nome: Tiago Falótico	CPF: 279.374.628-25
Título do Projeto: Genética comportamental de macacos-prego (Sapajus spp.)	
Nome da Instituição : Instituto de Psicologia - Universidade de São Paulo	CNPJ: 63.025.530/0010-03

Registro de coleta imprevista de material biológico

De acordo com a Instrução Normativa nº 03/2014, a coleta imprevista de material biológico ou de substrato não contemplado na autorização ou na licença permanente deverá ser anotada na mesma, em campo específico, por ocasião da coleta, devendo esta coleta imprevista ser comunicada por meio do relatório de atividades. O transporte do material biológico ou do substrato deverá ser acompanhado da autorização ou da licença permanente com a devida anotação. O material biológico coletado de forma imprevista, deverá ser destinado à instituição científica e, depositado, preferencialmente, em coleção biológica científica registrada no Cadastro Nacional de Coleções Biológicas (CCBIO).

Táxon*	Qtde.	Tipo de amostra	Qtde.	Data

* Identificar o espécime no nível taxonômico possível.

Este documento (Autorização para atividades com finalidade científica) foi expedido com base na Instrução Normativa nº 03/2014. Através do código de autenticação abaixo, qualquer cidadão poderá verificar a autenticidade ou regularidade deste documento, por meio da página do Sisbio/ICMBio na Internet (www.icmbio.gov.br/sisbio).

Código de autenticação: 92991441

